



Vigilance-News

Edizione 32 – Maggio 2024

Impressum

Team di redazione

Thomas Stammschulte, Eva Eyal,
Tugce Akyüz, Helena Bill

Autori di Swissmedic

Tugce Akyüz, Katrin Bürk, Eva Eyal,
Christoph Küng, Nadja Rickenbacher,
Frédérique Rodieux, Irene Scholz,
Thomas Stammschulte, Stephanie Storre,
Valeriu Toma

Autori di Centri regionali di farmacovigilanza (CRFV)

Per il CRFV Losanna: Haithem Chtioui,
Bianca Giacomuzzi Moore, Anna Durigova,
Faiza Lamine, Emanuela Salati

Per il CRFV Ticino: Alessandro Casarella,
Raffaella Bertoli, Elena Bianchi Papina,
Francesca Bedussi, Alessandro Ceschi

Per il CRFV Zurigo: Ivanka Curkovic,
Ana Curavić, Cynthia J. Huppermans

Layout e composizione

Swissmedic, divisione Comunicazione

Ringraziamo tutti i colleghi e le colleghe che hanno contribuito alla creazione di questa edizione di Swissmedic Vigilance-News, in particolare anche Sylvie Aubert e Irene Scholz per l'assistenza nelle traduzioni.

Contatto

Si prega di inviare suggerimenti e feedback su questo numero di Swissmedic Vigilance-News a:
news.vigilance@swissmedic.ch.

Disclaimer

Sebbene Swissmedic presti la massima attenzione affinché le informazioni pubblicate siano esatte, non è possibile fornire alcuna garanzia per quanto riguarda la correttezza, l'accuratezza, l'attualità, l'affidabilità e la completezza del contenuto di tali informazioni.

Nelle «Vigilance-News» vengono pubblicati contributi informativi su argomenti relativi alla sorveglianza degli eventi indesiderati e alla valutazione dei segnali di sicurezza. Non si tratta né di prese di posizione vincolanti di Swissmedic su argomenti specifici né della definizione di prassi ufficiali. A tale scopo sono determinanti solo le pubblicazioni ufficiali, in particolare l'organo di pubblicazione ufficiale costituito dallo Swissmedic Journal (link: [Swissmedic Journal](#)).

Le autrici e gli autori ospiti sono direttamente responsabili dei contenuti da loro creati. Il parere delle autrici e degli autori ospiti non deve necessariamente coincidere con l'opinione ufficiale di Swissmedic.

In questa edizione

Editoriale	4	Regulatory	35
Sicurezza dei medicinali e case reports	5	Aperta la consultazione pubblica riguardante la linea guida ICH E2D(R1) in Svizzera	35
Edema maculare cistoide con paclitaxel: nel trattamento con taxani è bene prestare attenzione ai disturbi visivi	5	Informazioni sul sito web di Swissmedic	36
Ipertrigliceridemia severa associata a chemioterapia con rechallenge positivo	10	Notifiche di effetti indesiderati di medicinali – Video esplicativo per operatori sanitari	36
Reazioni cutanee «spider-like» a seguito della somministrazione di bortezomib (Velcade®)	15	Farmacovigilanza al centro dell'attenzione	37
Aumento del rischio potenziale di disturbi del neurosviluppo (DNS) nei bambini nati da padri trattati con valproato nei tre mesi precedenti e/o al momento del concepimento	21	Healthcare Professional Communication	38
Durante la terapia con inibitori del SGLT2 può comparire chetoacidosi anche in pazienti senza diabete mellito?	29	Comunicazioni di carattere generale	39
DRESS: una reazione di ipersensibilità da medicamento grave	32		

Editoriale

Cara lettrice, caro lettore,

in farmacovigilanza per «segnali» si intendono le informazioni su un potenziale effetto indesiderato (EI) di un medicamento. Il rilevamento e la valutazione dei segnali sono componenti essenziali del lavoro nell'ambito della sicurezza dei medicinali. Il riconoscimento dei segnali e le conseguenti misure di riduzione del rischio contribuiscono a una migliore conoscenza del profilo di sicurezza di un medicamento.

Talvolta, un determinato segnale si riferisce anche ad altri medicinali con un profilo del principio attivo identico o simile, il cosiddetto effetto di classe, oppure il segnale può riguardare solo determinati gruppi di pazienti. In relazione agli inibitori di SGLT2, per esempio, è stata descritta chetoacidosi nei diabetici. Un articolo affronta la domanda se la chetoacidosi può comparire anche in pazienti che non soffrono di diabete mellito.

Nella valutazione dei potenziali rischi di un medicamento, gli effetti sulla gravidanza, l'allattamento e la fertilità rivestono grande importanza. Per i medicinali teratogeni, il rapporto benefici/rischi deve essere riesaminato periodicamente con attenzione per evitare possibili danni alla madre e al bambino. L'operatore sanitario è tenuto a spiegare dettagliatamente alle pazienti, come pure ai pazienti, i rischi correlati alla gravidanza o al concepimento. Per i medicinali contenenti valproato, di recente le informazioni sul medicamento (informazioni professionali e informazioni destinate ai pazienti) e i materiali educativi sono stati opportunamente aggiornati. Ulteriori informazioni sono fornite nell'articolo «Aumento del rischio potenziale di disturbi del neurosviluppo (DNS) nei bambini nati da padri trattati con valproato nei tre mesi precedenti e/o al momento del concepimento».

In un articolo descriviamo più approfonditamente un EI che può causare problemi nella diagnosi: la «DRESS» (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)

è una reazione di ipersensibilità da medicamento grave che può comparire con vari medicinali, p. es. i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Le reazioni cutanee si verificano non solo in caso di DRESS, ma anche con il cosiddetto eritema «spider-like». In un articolo, il CRFV del Ticino presenta questa particolare reazione cutanea dopo un'iniezione sottocute di bortezomib in un paziente affetto da mieloma multiplo.

Un altro articolo riporta un caso di ipertrigliceridemia severa associata a chemioterapia con rechallenge positivo dopo trattamento con FOLFOX (acido folinico, 5-FU e oxaliplatino). Gli effetti indesiderati dei medicinali oncologici sono spesso al centro di rapporti di casi clinici, come nell'articolo sull'edema maculare cistoide in seguito a terapia con paclitaxel, che appartiene al gruppo dei taxani.

Per ottimizzare la qualità delle informazioni degli ICSR (*Individual Case Safety Reports*), l'ICH (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) ha rivisto l'ICH-Guideline E2D(R1) «*Post-Approval Safety Data: Definitions and Standards for Management and Reporting of Individual Case Safety Reports*». I dati sulla *Public Consultation* in Svizzera sono pubblicati in questo numero di *Vigilance-News*.

Swissmedic continua a invitare a presentare notifiche di EI e AEFI (adverse events after immunization). Tutte le informazioni sull'inserimento delle notifiche sono disponibili sul sito www.swissmedic.ch.

Auguriamo a tutti voi, lettrici e lettori, una appassionante disamina degli articoli.

Eva Eyal

Redattrice di Swissmedic *Vigilance-News*

Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic
Berna, Svizzera

Sicurezza dei medicinali e case reports

Edema maculare cistoide con paclitaxel: nel trattamento con taxani è bene prestare attenzione ai disturbi visivi

Ivanka Curkovic, Ana Curavić, Cynthia J. Huppermans

Centro regionale di farmacovigilanza di Zurigo, Clinica di farmacologia e tossicologia clinica, Universitätsspital Zürich, Svizzera

Riepilogo

Durante il trattamento con taxani possono insorgere effetti indesiderati oculari poco noti, tra cui anche l'edema maculare cistoide. Il caso clinico qui presentato riguarda un paziente di circa 70 anni di età affetto da angiosarcoma, che circa 10 settimane dopo l'inizio della terapia con paclitaxel ha sviluppato un edema maculare cistoide con riduzione della capacità visiva, il quale è migliorato a tre settimane dalla sospensione del trattamento con paclitaxel e si è risolto completamente quattro mesi buoni dopo la sua conclusione. Il nesso causale tra l'uso del paclitaxel e l'insorgenza dell'edema maculare cistoide è stato giudicato probabile sulla base dell'effetto indesiderato (piuttosto raro ma noto), del compatibile decorso temporale con completa regressione dell'edema maculare dopo interruzione della terapia, nonché della mancanza di eziologie alternative plausibili. Questo caso clinico sottolinea quanto sia importante rilevare i disturbi visivi durante la terapia con taxani, in quanto la sua interruzione può portare alla regressione dell'edema maculare cistoide e al recupero della capacità visiva.

Introduzione

I possibili effetti indesiderati (EI) più comuni del paclitaxel (PTX), un principio attivo appartenente al gruppo dei taxani, includono tossicità midollare con citopenia, alopecia, disturbi della conduzione cardiaca (in particolare bradicardia), neuropatie periferiche, reazioni di ipersensibilità lievi, nausea e vomito, mialgie e artralgie (1). Gli EI oculari dei taxani sono più rari e comprendono, tra l'altro, epifora (lacrimazione costante), neuropatia ottica ed edema maculare cistoide (EMC) (2, 3).

Il PTX, un medicamento chemioterapico originariamente estratto dalla corteccia del tasso del Pacifico (*Taxus brevifolia*), è stato omologato per la prima volta in Svizzera nel 1993. È omologato per il trattamento del carcinoma mammario e ovarico e del carcinoma polmonare non a piccole cellule. Dal 2014 è disponibile in Svizzera anche il paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle (nab-PTX). Altri taxani omologati in Svizzera sono il docetaxel (DTX), dal 1996, e il cabazitaxel, dal 2011. I taxani mostrano effetti antineoplastici dovuti al legame alla subunità β -tubulina dei microtubuli. Questo legame ostacola la depolimerizzazione dei microtubuli favorendone la stabilizzazione, con conseguente inibizione della mitosi.

L'edema maculare è costituito da un accumulo di liquido nella retina e una tumefazione nella zona della macula, vale a dire nel centro della retina. Nel corso di questo processo si formano cavità cistoidi nello strato plessiforme esterno e nello strato granulare interno della macula (4). L'aspetto più importante dal punto di vista clinico è in genere una considerevole diminuzione dell'acuità visiva, dal momento che la macula è la porzione dell'occhio deputata alla visione distinta. Inoltre, possono verificarsi micropsia (gli oggetti o i testi sono percepiti come più piccoli del normale), metamorfopsia (le linee rette appaiono oblique o ondulate) e/o discromatopsia (alterazione della percezione dei colori). In caso di edema maculare lieve è possibile osservare anche un decorso asintomatico. La diagnosi di EMC viene effettuata in modo classico, mediante tomografia a coerenza ottica (OCT), una tecnica di acquisizione di immagini per strati del centro della retina ad alta precisione.

Dal 1992, nel sistema internazionale di notifica spontanea sono registrati per il PTX 122 casi di EMC (5). In Svizzera, il seguente caso clinico è solo il secondo, dopo un caso notificato nel 2012 (5). Va notato che i rapporti di casi clinici della banca dati dell'OMS, a causa della natura del sistema di notifica spontanea, non indicano necessariamente una relazione causale effettiva con lo specifico trattamento farmacologico.

Caso clinico

Nel 2023 il Centro regionale di farmacovigilanza (CRFV) di Zurigo ha ricevuto la notifica di un caso di EMC a seguito del trattamento con PTX.

Il paziente, di circa 70 anni di età, è stato sottoposto a trattamento chemioterapico con PTX (90 mg/m² nei giorni 1, 8, 15 e 22 di un ciclo di 28 giorni), a partire dal mese di giugno, a causa di un angiosarcoma della guancia sinistra con metastasi a livello di parotide e linfonodi cervicali che era stato diagnosticato nell'aprile 2023. Inoltre, da inizio agosto a fine settembre è stata effettuata una radioterapia. All'inizio di agosto, il paziente ha manifestato per la prima volta un peggioramento della vista a carico dell'occhio destro. Nell'occhio sinistro, interessato da ambliopia strabica ed esotropia note fin dall'infanzia, il paziente non ha notato alcun deterioramento della vista, ma solo una tumefazione della palpebra inferiore. L'esame oftalmologico di agosto, con fundoscopia eseguita in midriasi, ha rivelato un EMC su entrambi i lati, più pronunciato a destra che a sinistra. Nell'OCT è stato confermato l'EMC bilaterale. All'esame del fondo oculare si è osservata una papilla a margini netti, vitale e fisiologicamente scavata su entrambi i lati, con vasi sanguigni regolari e retina aderente e senza ulteriori anomalie. La congiuntiva, la cornea e la camera anteriore dell'occhio si presentavano conformi all'età, con cataratta incipiente e pressione oculare normale su entrambi i lati. Il visus da lontano con rifrazione soggettiva/approssimativa era di 0,3 sull'occhio destro (OD) e di 0,25 sull'occhio sinistro (OS). A maggio, vale a dire prima dell'inizio della chemioterapia, era stato documentato un visus da lontano di 0,6 (OD) e 0,25 (OS) (senza

correzione), senza evidenze di edema maculare all'esame del fundus e all'OCT.

Dal punto di vista oftalmologico è stato rilevato per l'occhio destro un rischio acuto con sospetta correlazione dell'EMC con il trattamento a base di PTX, motivo per cui ad agosto è stata interrotta la terapia. Il gonfiore della palpebra inferiore è stato attribuito all'angiosarcoma. Tre settimane dopo l'interruzione della terapia si è osservata una lieve regressione dell'EMC su entrambi i lati. L'EMC all'occhio destro ha continuato a regredire fino a fine settembre, per scomparire completamente alla fine di dicembre. Sul lato sinistro, sebbene l'edema palpebrale e la congiuntivite batterica insorta a dicembre abbiano reso difficoltoso l'esame, è stato possibile apprezzare una macula apparentemente asciutta. All'inizio di gennaio 2024 l'esame della macula mediante OCT ha evidenziato reperti nella norma su entrambi i lati, senza segni di EMC. Il visus da lontano è migliorato nel tempo e sull'occhio destro ha fatto registrare un valore di 0,4 alla fine di settembre e di 0,5 alla fine di dicembre (mediante autorefrattometria/retinoscopia). Alla fundoscopia i vasi e la restante retina sono rimasti nella norma anche successivamente.

Oltre all'umettamento con sostituti lacrimali, l'EMC è stato trattato localmente con un corticosteroide (prednisolone 10 mg/ml) da metà settembre 2023 a inizio gennaio 2024 e con un antinfiammatorio topico non steroideo (nepafenac 1 mg/ml) fino a fine dicembre.

Dal punto di vista anamnestico era nota una ipertensione arteriosa con assunzione di bisoprololo e amlodipina al momento della comparsa dell'EMC. Nelle settimane precedenti l'insorgenza dell'EMC erano stati documentati valori pressori nella norma.

Sussistevano anche insufficienza renale cronica in stadio G3b, dermatite da stasi bilaterale delle gambe, anemia normocromica normocitica, emicrania, lievi anomalie comportamentali, disfagia con intervento di gastrostomia endoscopica percutanea ed esiti di escissione di carcinoma spinocellulare altamente differenziato alla gamba sinistra. La diagnosi sospetta di

diabete mellito, posta sulla base di un valore di HbA1c di 6,2 % rilevato in aprile, non è stata confermata nei mesi successivi in ragione di valori di glucosio di 5–9 mmol/l ottenuti in ripetute misurazioni occasionali, motivo per cui è più probabile che si trattasse di un'alterazione della tolleranza al glucosio.

Discussione

L'informazione sul medicamento svizzero (sull'esempio di Abraxane®) documenta che con il PTX può verificarsi, con frequenza non comune (da $\geq 0,1$ % a < 1 %), un edema maculare cistoide (1). Rapporti di casi relativi a EMC correlati ai taxani sono stati pubblicati per PTX (6–9), nab-PTX (10, 11) e DTX (12, 13). Per il cabazitaxel si riscontra la segnalazione di un singolo caso senza ulteriori dettagli nell'ambito di uno studio sull'efficacia e la sicurezza del cabazitaxel nel cancro della prostata (14). Tuttavia, l'incidenza degli EI oculari tra i taxani è stata studiata finora solo in misura limitata. In un'analisi di coorte retrospettiva, l'incidenza degli EI oculari in corso di terapia con PTX e DTX è stata stimata in circa l'1,1 % (2). L'EMC si è verificato qui nello 0,3 % (4/1533) delle persone trattate con PTX o nab-PTX. In un'altra analisi di coorte retrospettiva è stata stimata un'incidenza di EMC pari a 34,8 casi per 10 000 anni-persona in caso di trattamento con PTX e DTX, per un totale di 13 eventi in 1909 persone trattate con PTX e DTX (3).

L'esatta patogenesi dell'EMC non è chiara. Si presume che l'eziologia risieda in un disturbo della barriera emato-retinica. L'immagine fluorangiografica tipica dell'EMC mostra piccole perdite focali iniziali che aumentano di dimensioni e intensità e successivamente portano ad un accumulo con un caratteristico motivo a petalo di fiore, con o senza perdite intorno al nervo ottico (15). Per l'EMC da medicinali, in particolare per quello correlato a taxani e niacina, è stata riportata in diverse pubblicazioni l'impossibilità di rilevare fuoriuscita di fluoresceina all'esame fluorangiografico («angiograficamente silente») (16, 17). Il meccanismo patogenetico dell'EMC da medicinali potrebbe quindi essere diverso da quello sottostante a EMC associati a

occlusione microvascolare o malattie infiammatorie. Si ipotizzano, tra l'altro, un effetto tossico sulle cellule di Müller con conseguente accumulo di liquido intracellulare (8) e una disfunzione dell'epitelio pigmentato retinico dovuta agli effetti dei taxani sulle funzioni dei microtubuli (16). Le caratteristiche di un EMC da medicinali sono la frequente bilateralità, la tipica assenza di fuoriuscita del mezzo di contrasto nella fluoroangiografia, uno spazio cistico tendenzialmente più ampio nello strato esterno che in quello interno della retina alla OCT e la regressione spontanea con miglioramento dell'acuità visiva dopo interruzione della somministrazione del principio attivo sospetto (15). L'interruzione del trattamento è ritenuta la terapia di scelta. Inoltre, vanno prese in considerazione misure terapeutiche conservative come la somministrazione di antinfiammatori non steroidei locali, corticosteroidi locali o sistemici o inibitori dell'anidasi carbonica (dorzolamide o acetazolamide) (18). Nel presente paziente, la sola sospensione del PTX ha comportato una regressione rapida della patologia, compatibile con un EMC da taxani. Con un quadro clinico già in corso di miglioramento sono stati utilizzati in aggiunta un corticosteroide e un antinfiammatorio non steroideo per via topica.

Un EMC può insorgere a causa di varie malattie oculari, tra cui difetti ereditari (retinite pigmentosa, retinoschisi giovanile legata al cromosoma X), malattie infiammatorie come le uveiti croniche di origine infettiva (p. es. toxoplasmosi o infezione da citomegalovirus) o non infettiva (malattia di Behçet), tumori oculari, retinopatia diabetica, malattie vascolari aterosclerotiche, danni vascolari nella retinopatia da radiazioni e occlusioni vascolari come l'occlusione venosa centrale. L'EMC può insorgere anche dopo interventi oftalmici, in particolare dopo la chirurgia della cataratta (cosiddetta sindrome di Irvine Gass) (18, 19). Oltre ai taxani, tra i fattori eziologici farmacologici vanno annoverati la niacina (in base alla dose), il tamoxifene, il fingolimod e gli interferoni (4). Al momento della comparsa dell'EMC, il paziente non assumeva altri medicinali possibilmente associati a EMC. Nelle informazioni sul medicamento svizzero non è documentato l'edema

maculare per il bisoprololo e l'amlodipina, che non risultano associati a EMC nemmeno nella letteratura scientifica. Inoltre, nell'anamnesi del paziente non erano presenti interventi chirurgici per cataratta o di altro tipo agli occhi. L'anamnesi familiare era blanda per quanto riguarda le retinopatie ereditarie. Dai ripetuti esami oftalmologici non sono emerse evidenze di emorragia retinica, essudati duri, microaneurismi o anomalie vascolari, né di infezioni croniche del segmento posteriore o anteriore dell'occhio e non è stata formulata alcuna diagnosi sospetta di retinopatia diabetica o ipertensiva. Anche il diabete mellito può portare a edema maculare di sottotipo cistoide. Il rischio di edema maculare diabetico aumenta con la durata della malattia (prevalenza del 3,2 % entro 10 anni dalla diagnosi di diabete mellito di tipo 2 e del 20 % dopo 20 anni di malattia (20)) ed è favorito da ulteriori fattori di rischio quali insufficiente controllo glicemico, ipertensione e nefropatia. Diversamente, a nostra conoscenza, il prediabete, come nel presente caso, non è stato associato direttamente all'edema maculare.

In una revisione sono stati analizzati 57 rapporti di casi di edema maculare correlati a una terapia con taxani (21). Il taxano più comunemente associato è stato il PTX (52,6 %). Il tempo medio di sviluppo dei sintomi è stato di 4,25 mesi dopo l'inizio della terapia, con un periodo variabile da 1 mese a più di 9 anni. All'esame iniziale, oltre il 90 % dei pazienti presentava edema bilaterale e acuità visiva media di 0,4. Nel 90,6 % dei casi il trattamento con taxani è stato interrotto. Il decorso è stato favorevole nel 96,2 % dei pazienti, con almeno un miglioramento dell'EMC. In un'ulteriore revisione di 10 rapporti di casi di EMC associato a taxani con un rapporto contemporaneamente incluso è stato descritto un tempo di recupero completo dell'EMC di 3–16 settimane dall'interruzione della terapia (15). Unicamente in uno dei casi si è verificato un recupero soltanto parziale e solo 11 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Sia l'insorgenza bilaterale sia il decorso clinico erano compatibili con un EMC da taxano.

Conclusione

Un EMC è un EI poco conosciuto dei taxani (p. es. il PTX) che può comportare notevoli riduzioni della capacità visiva. Nei pazienti sottoposti a chemioterapia a base di taxani è necessario prestare attenzione alle eventuali alterazioni della capacità visiva e, in caso di disturbi visivi, rivolgersi tempestivamente a un oftalmologo. Un EMC da taxano è solitamente reversibile, e nel giro di poche settimane o mesi dopo l'interruzione della terapia si risolve con miglioramento della capacità visiva, il che aumenta la qualità della vita dei pazienti colpiti.

Riferimenti bibliografici

- 1**
Informazione sul medicamento svizzera (www.swissmedicinfo.ch; ultimo accesso: 07.03.2024)
- 2**
Fortes BH, Liou H, Dalvin LA. Ophthalmic adverse effects of taxanes: The Mayo Clinic experience. *Eur J Ophthalmol* 2022; 32(1):602-611.
- 3**
Sodhi M, Yeung SN, Maberley D, Mikelberg F, Etminan M. Risk of Ocular Adverse Events With Taxane-Based Chemotherapy. *JAMA Ophthalmol* 2022; 140(9):880-884.
- 4**
Makri OE, Georgalas I, Georgakopoulos CD. Drug-induced macular edema. *Drugs*. 2013; 73(8):789-802.
- 5**
Centre, U.M. WHO Programme for International Drug Monitoring. 22.02.2024; Available from: <https://vigilyze.who-umc.org/>.
- 6**
Chang SY, Tsai SH, Chen LJ, Chan WC. Paclitaxel-induced cystoid macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2018; 96(5):e649-e650.
- 7**
Shih CH, Lee YC. Impaired retinal pigment epithelium in paclitaxel-induced macular edema: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(26):e11229.
- 8**
Georgakopoulos CD, Makri OE, Vasilakis P, Exarchou A. Angiographically silent cystoid macular oedema secondary to paclitaxel therapy. *Clin Exp Optom* 2012; 95(2):233-6.
- 9**
Modi D, Dubovy SR. Non-leaking Cystoid Maculopathy Secondary to Systemic Paclitaxel. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*; 44(2):183-6.
- 10**
Di Pippo M, Di Staso F, De Ponte C, Fragiotta S, Abdolrahimzadeh S. Nab-Paclitaxel related cystoid macular edema. *Clin Ter* 2022; 173(4):377-383.
- 11**
Alves Pereira S, Vale C, Moreira J, Sampaio F. Macular Cystoid Edema Induced by Nab-Paclitaxel. *Acta Med Port* 2022; 35(4):294-297.
- 12**
Teitelbaum BA, Tresley DJ. Cystic maculopathy with normal capillary permeability secondary to docetaxel. *Optom Vis Sci* 2003; 80(4):277-9.
- 13**
Telander DG, Sarraf D. Cystoid macular edema with docetaxel chemotherapy and the fluid retention syndrome. *Semin Ophthalmol* 2007; 22(3):151-3.
- 14**
Shiota M, Nakamura M, Yokomizo A, Tomoda T, Sakamoto N, Seki N, Hasegawa S, Yunoki T, Harano M, Kuroiwa K, Eto M. Efficacy and safety of cabazitaxel for castration-resistant prostate cancer in patients with > 10 cycles of docetaxel chemotherapy: a multi-institutional study. *Med Oncol* 2019; 36(4):32. doi: 10.1007/s12032-019-1257-1. PMID: 30815799.
- 15**
Yokoe T, Fukada I, Kobayashi K, Shibayama T, Miyagi Y, Yoshida A, Iwase T, Ohno S, Ito Y. Cystoid Macular Edema during Treatment with Paclitaxel and Bevacizumab in a Patient with Metastatic Breast Cancer: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Oncol* 2017; 10(2):605-612.
- 16**
Kuznetcova TI, Cech P, Herbolt CP. The mystery of angiographically silent macular oedema due to taxanes. *Int Ophthalmol* 2012; 32(3):299-304.
- 17**
Joshi MM, Garretson BR. Paclitaxel maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2007; 125(5):709-10.
- 18**
Rotsos TG, Moschos MM. Cystoid macular edema. *Clin Ophthalmol* 2008; 2(4):919-30.
- 19**
Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema. *Ophthalmic Res* 2004; 36(5):241-9.
- 20**
Bahrami B, Zhu M, Hong T, Chang A. Diabetic macular oedema: pathophysiology, management challenges and treatment resistance. *Diabetologia* 2016; 59(8):1594-608. -016-3974-8. Epub 2016 May 14. PMID: 27179659.
- 21**
Álvarez-Fernández D, Cubillas-Martín M, Álvarez-Suárez ML, Viescas-Fernández MJ, Medina-Mejías MR, Rodríguez-Balsera C. Macular oedema associated with taxanes: A case report and literature review. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2020; 95(10):485-495. Inglese, spagnolo.

Ipertrigliceridemia severa associata a chemioterapia con rechallenge positivo

Haithem Chtioui¹, Bianca Giacomuzzi Moore^{2,3}, Anna Durigova², Faiza Lamine^{4,5}, Emanuela Salati²

¹ Centro regionale di farmacovigilanza, Servizio di farmacologia clinica – Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Losanna, Svizzera

² Servizio di oncologia, Hôpital Riviera-Chablais – Rennaz, Svizzera

³ Servizio di oncologia, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Losanna, Svizzera

⁴ Unità di endocrinologia e diabetologia, Servizio di medicina interna, Hôpital Riviera-Chablais – Rennaz, Svizzera

⁵ Servizio di endocrinologia, diabetologia e metabolismo, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Losanna, Svizzera

L'articolo presentato di seguito è una versione ridotta dell'articolo originale pubblicato da Giacomuzzi et al. nel 2023 (1)

Introduzione

Le ipertrigliceridemie (ITG) severe (> 10 mmol/l) rappresentano un gruppo eterogeneo di dislipidemie generalmente considerate rare. Queste espongono a complicanze potenzialmente severe e in particolare a un rischio aumentato di pancreatite acuta (2). La presenza di una ITG severa è accompagnata anche dall'alterazione del resto del profilo lipidico e di solito comporta un'ampia diagnosi differenziale che include cause genetiche e altro. Talvolta, la natura acuta e transitoria di tali ITG consente di orientarsi verso eziologie multifattoriali e l'implicazione di fattori favorenti, in particolare medicinali. Le sostanze normalmente associate all'insorgenza di ITG sono essenzialmente i corticosteroidi, gli estrogeni (e i modulatori del recettore degli estrogeni), gli inibitori delle proteasi, i retinoidi, alcuni immunosoppressori nonché alcuni medicinali psicotropi e chemioterapici (2). Qui riportiamo un caso di ITG severa associata alla somministrazione di una chemioterapia a base di 5-fluorouracile (5-FU), oxaliplatino e acido folinico con recidiva dell'alterazione del profilo lipidico a seguito della risomministrazione del trattamento chemioterapico.

Descrizione del caso

Si tratta di un paziente di circa 40 anni di età senza una storia patologica significativa prima di una diagnosi di adenocarcinoma del colon sinistro sottoposto a terapia chirurgica, poi trattato con chemioterapia adiuvante con FOLFOX (acido folinico, 5-FU e oxaliplatino), inizialmente prevista per 12 cicli. Circa 4 mesi più tardi e dopo aver ricevuto 9 cicli di chemioterapia, il paziente presenta una trombosi della vena ascellare destra per la quale viene avviata una terapia anticoagulante con nadroparina.

Circa 3 settimane più tardi, durante il controllo dei parametri biologici precedente il 10° ciclo di chemioterapia, il prelievo ematico appare molto lipemico e un controllo del profilo lipidico evidenzia ITG severa a 37,13 mmol/l, colesterolo totale a 13,3 mmol/l, colesterolo LDL a 1,9 mmol/l e colesterolo HDL a 0,54 mmol/l.

Il paziente viene ricoverato in ospedale e sottoposto a una dieta adattata (ipolipidica, a basso contenuto di saccarosio/fruttosio ecc.), e la somministrazione del ciclo di chemioterapia viene posticipata. Viene introdotto un trattamento con fenofibrato (200 mg/die). Il profilo eziologico permette di escludere le cause più frequenti (nessun consumo etilico a rischio, diabete, ipotiroidismo, insufficienza renale/sindrome nefrosica). L'evoluzione favorevole del profilo lipidico (cfr. figura 1) con una rapida diminuzione del tasso di trigliceridi (TG) consente la dimissione a domicilio dopo 48 ore di ospedalizzazione.

Data l'assenza di evidenze di dislipidemia nell'anamnesi familiare e considerati i valori dei TG al limite superiore della norma (2,15 mmol/l) circa 4–5 mesi prima, cioè prima dell'inizio del trattamento oncologico, si sospetta un'implicazione della chemioterapia e in particolare del 5-FU.

Visto il miglioramento del profilo lipidico (TG: 12,4 mmol/l), viene somministrato il 10° ciclo di chemioterapia, che era stato posticipato di 10 giorni in totale. I controlli a distanza di 5 e 13 giorni evidenziano un nuovo aumento dei TG, rispettivamente a 15,8 mmol/l e poi a 20,8 mmol/l, nonostante la prosecuzione del trattamento con fenofibrato. Successivamente l'evoluzione, sempre con dieta e trattamento con fenofibrato, è favorevole, con una diminuzione dei TG a 8,71 mmol/l dopo una settimana.

Si decide pertanto di somministrare un 11° ciclo di chemioterapia il giorno stesso. Anche questa volta l'evoluzione è caratterizzata da un nuovo aumento dei TG, con valori di 18,2 mmol/l dopo 8 giorni e 17,6 mmol/l dopo 3 settimane di somministrazione.

Si decide quindi di non risomministrare più la chemioterapia. Il controllo effettuato a 8 settimane dalla somministrazione dell'11° ciclo mostra che i TG sono tornati al livello precedente alla chemioterapia (2,14 mmol/l). Questi valori rimangono stabili (2,0 mmol/l) al controllo circa 3–4 mesi più tardi e quando il paziente non è più in terapia con fenofibrato e nadroparina.

Discussione

Questo paziente ha dunque presentato un aumento molto significativo del tasso di TG a partire dal 9° ciclo di chemioterapia, che espone a un rischio sostanziale di pancreatite acuta (2). La stretta correlazione tra la cinetica dei valori dei TG e le riesposizioni alla chemioterapia indica un ruolo di quest'ultima nell'insorgenza dell'ITG (cfr. figura 1). L'implicazione della chemioterapia era tanto più probabile in quanto sono state escluse le altre principali eziologie di ITG. L'aumento dei TG o l'alterazione del profilo lipidico non rientrano tra gli

effetti indesiderati riportati dal fabbricante del 5-FU. Invece la capecitabina (profarmaco del 5-FU) è associata a un aumento dei TG. In letteratura si trovano numerose descrizioni di casi di ITG in pazienti trattati con capecitabina. Tali descrizioni sono più rare per il 5-FU. Non si trovano associazioni a tale alterazione documentate nel modo classico dal fabbricante dell'oxaliplatino o dell'acido folinico. Il 5-FU è quindi la molecola principalmente sospettata nel caso qui riportato.

Infatti, l'ITG clinicamente rilevante è un effetto collaterale ben noto della capecitabina, con una prevalenza di circa il 3,4 % (3–8), mentre il 5-FU di per sé non è normalmente noto come causa di ITG. In letteratura, tuttavia, abbiamo trovato la descrizione di un caso di ITG moderata insorta a seguito della somministrazione endovenosa di 5-FU in un paziente che aveva precedentemente presentato una ITG attribuita alla capecitabina, prima dell'esposizione al 5-FU (9). Questo stesso effetto indesiderato è stato riportato anche in correlazione con S-1, un antitumorale orale contenente tegafur, un profarmaco del 5-FU (10).

La situazione qui presentata solleva il problema di una possibile sottostima dei casi di ITG nei pazienti oncologici trattati con 5-FU, in quanto il monitoraggio del profilo lipidico non è generalmente incluso negli abituali esami di follow-up raccomandati per i protocolli di chemioterapia comprendenti il 5-FU.

Nonostante la frequente prescrizione, in letteratura i dati relativi all'impatto del 5-FU sul profilo lipidico nei pazienti oncologici sono limitati. Il 5-FU può interferire con il metabolismo dei lipidi (11). Un'analisi retrospettiva dei dati relativi a una coorte di pazienti con cancro del colon-retto ha evidenziato un aumento dei tassi di colesterolo totale, TG, HDLc e Apo A1 nel gruppo di pazienti trattati con chemioterapia a base di fluoropirimidina (12). È stato descritto un caso di insorgenza di ITG moderata dopo il 13° ciclo di 5-FU per la quale è stato avviato un trattamento con bezafibrato, con la prosecuzione di dodici cicli supplementari di 5-FU con normalizzazione dei tassi di TG. In questo caso, il paziente era stato precedentemente esposto a un trattamento

con capecitabina e oxaliplatino che aveva ugualmente indotto una ITG moderata e reversibile all'interruzione del trattamento (9).

Nonostante queste descrizioni di casi in letteratura, il meccanismo fisiopatologico dell'ITG associata al 5-FU non è ancora chiaro. La maggior parte dei dati disponibili proviene da studi che hanno indagato l'impatto del 5-FU sul fegato e in particolare la steatoepatite associata al 5-FU in pazienti con cancro del colon-retto metastatico. È stato osservato che l'incubazione di cellule HepG2 e di epatociti umani a contatto con il 5-FU induce l'accumulo di acidi grassi liberi e di TG probabilmente attraverso una disregolazione della funzione mitocondriale (13). Anche il meccanismo dell'ITG per la capecitabina continua a essere poco conosciuto. Data la differenza di incidenza osservata rispetto al 5-FU, alcuni autori hanno ipotizzato che possano essere coinvolti processi enzimatici o metaboliti intermedi della capecitabina. Anche le osservazioni di ITG insorta con un altro precursore del 5-FU, il tegafur, potrebbero avvalorare questa ipotesi (14, 15).

Dei fattori di predisposizione individuale potrebbero inoltre favorire un simile impatto del 5-FU sul profilo dei TG. È da tenere in considerazione anche l'implicazione di altri geni regolatori del metabolismo lipidico. Il Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha (PPAR- α), noto per avere un ruolo chiave nella regolazione delle cellule tumorali (16), è un recettore nucleare che aumenta l'espressione della lipoproteina lipasi (LPL), della Apo A1 e di altri geni coinvolti nel metabolismo dei lipidi. Il PPAR- α costituisce anche il bersaglio terapeutico dei trattamenti con fibrati. È stato dimostrato che la doxorubicina provoca una sottoregolazione del PPAR-gamma e del suo cofattore Liver X Receptor α (LXR α), da cui un aumento della LPL e una diminuzione dell'HDLc nei pazienti con cancro della mammella (12). Per quanto è a nostra conoscenza, non sono disponibili dati sui potenziali effetti di una chemioterapia a base di fluoropirimidina sull'espressione del gene PPAR- α .

Le eparine a basso peso molecolare possono interagire con il metabolismo lipidico e modulare l'attività della LPL. In questo contesto, l'eventuale contributo della nadroparina rimane difficile da valutare (17–20).

Nel caso del nostro paziente, il comportamento proposto era stato rimandare il trattamento chemioterapico con un rechallenge differito, parallelamente al trattamento dell'ITG severa con misure igienico-dietetiche e fenofibrato in assenza di pancreatite acuta. Uno studio prospettico, il cui obiettivo era valutare l'incidenza dell'ITG severa durante il trattamento con capecitabina, ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza della prosecuzione della chemioterapia dopo l'introduzione del fenofibrato e della dieta (7).

Conclusioni

La situazione da noi riportata corrobora i dati disponibili in letteratura relativamente all'insorgenza di ITG attribuita al 5-FU. La cinetica dei tassi di TG durante le esposizioni reiterate alla chemioterapia conferma l'imputabilità. Si tratta di un effetto indesiderato potenzialmente severo, che attualmente potrebbe essere sottodiagnosticato. Dal punto di vista della pratica clinica, si dovrebbe prendere in considerazione uno screening mirato del profilo lipidico prima di iniziare il trattamento con 5-FU o con un precursore del 5-FU nei pazienti ad alto rischio di ipertrigliceridemia.

Riferimenti bibliografici

- 1**
Giacomuzzi Moore B, Durigova A, Lamine F, Chtioui H, Salati E. 5-Fluorouracil-associated severe hypertriglyceridaemia with positive rechallenge. *BMJ Case Rep.* 2023 Dec 19;16(12):e254871
- 2**
Sandesara PB, Virani SS, Fazio S, Shapiro MD. The Forgotten Lipids: Triglycerides, Remnant Cholesterol, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Endocr Rev.* 2019 Apr 1;40(2):537-557.
- 3**
Bar-Sela G, Haim N. Uncontrolled hypertriglyceridemia induced by capecitabine: case report and review of the literature. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;63(5):779-82.
- 4**
Kurt M, Babaoglu MO, Yasar U, Shorbagi A, Guler N. Capecitabine-induced severe hypertriglyceridemia: report of two cases. *Ann Pharmacother.* 2006;40(2):328-31.
- 5**
Koutras AK, Habeos IG, Vagenakis AG, Kalofonos HP. Capecitabine-induced hypertriglyceridemia: a report of two cases. *Anticancer Res.* 2006;26(3b):2249-51.
- 6**
Han GH, Huang JX. Hypertriglyceridemia and hyperglycemia induced by capecitabine: a report of two cases and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2015;21(5):380-3.
- 7**
Michie CO, Sakala M, Rivans I, Strachan MW, Clive S. The frequency and severity of capecitabine-induced hypertriglyceridaemia in routine clinical practice: a prospective study. *Br J Cancer.* 2010;103(5):617-21.
- 8**
Uche A, Vankina R, Gong J, Cho M, Yeh JJ, Kim P, et al. Capecitabine-induced hypertriglyceridemia: a rare but clinically relevant treatment-related adverse event. *J Gastrointest Oncol.* 2018;9(6):1213-9.
- 9**
Saito Y, Takekuma Y, Yuki S, Komatsu Y, Sugawara M. Hypertriglyceridemia Induced by Fluorouracil: A Novel Case Report. *Case Rep Oncol.* 2021;14(1):207-11.
- 10**
Saito Y, Takekuma Y, Komatsu Y, Sugawara M. Hypertriglyceridemia induced by S-1: A novel case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2021;27(4):1020-5.
- 11**
Stathopoulos GP, Stergiou GS, Perrea-Kostarelis DN, Dontas IA, Karamanos BG, Karayiannacos PE. Influence of 5-fluorouracil on serum lipids. *Acta Oncol.* 1995;34(2):253-6.
- 12**
Wang Y, Wang ZQ, Wang FH, Lei XF, Yan SM, Wang DS, et al. Predictive value of chemotherapy-related high-density lipoprotein cholesterol (HDL) elevation in patients with colorectal cancer receiving adjuvant chemotherapy: an exploratory analysis of 851 cases. *Oncotarget.* 2016;7(35):57290-300.
- 13**
Sommer J, Mahli A, Freese K, Schiergens TS, Kuecukoktay FS, Teufel A, et al. Analysis of molecular mechanisms of 5-fluorouracil-induced steatosis and inflammation in vitro and in mice. *Oncotarget.* 2017;8(8):13059-72.
- 14**
Yildiz B, Kavgaci H, Fidan E, Gungor E, Ersoz HO, Ozdemir F, et al. Oral fluoropyrimidine-induced severe hyperlipidemia. *Asian Biomedicine.* 2010;4(4):627-30.
- 15**
Mitsuboshi S, Niimura T, Yoshino M, Sakamoto Y, Zamami Y, Ishizawa K. Fluoropyrimidine use and hypertriglyceridemia among Japanese patients: analysis of adverse event database. *International Journal of Clinical Pharmacy.* 2022;44(1):260-3.
- 16**
Gou Q, Gong X, Jin J, Shi J, Hou Y. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are potential drug targets for cancer therapy. *Oncotarget.* 2017;8(36):60704-9.
- 17**
Twillia JD, Mancell J. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis treated with insulin and heparin. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69(3):213-6.
18. Henzen C, Röck M, Schnieper C, Heer K. [Heparin and insulin in the treatment of acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1999;129(35):1242-8.
- 19**
Tornvall P, Olivecrona G, Karpe F, Hamsten A, Olivecrona T. Lipoprotein lipase mass and activity in plasma and their increase after heparin are separate parameters with different relations to plasma lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15(8):1086-93.
- 20**
Weintraub M, Rassin T, Eisenberg S, Ringel Y, Grosskopf I, Iaina A, et al. Continuous intravenous heparin administration in humans causes a decrease in serum lipolytic activity and accumulation of chylomicrons in circulation. *J Lipid Res.* 1994;35(2):229-38.

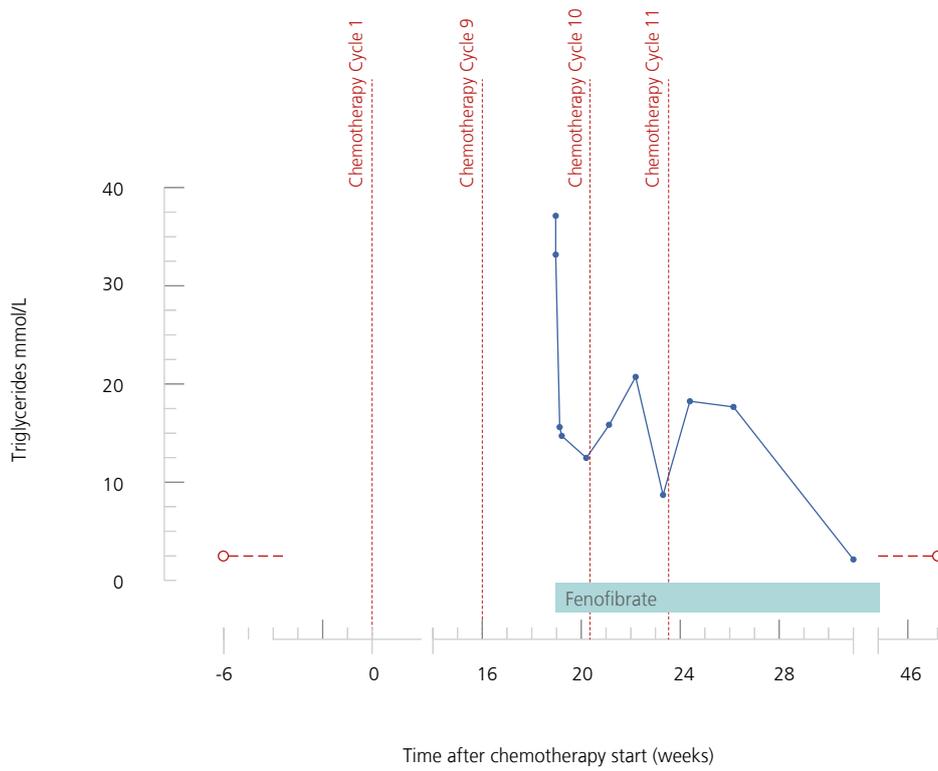


Figura 1: Evoluzione dei tassi di trigliceridi

Reazioni cutanee «spider-like» a seguito della somministrazione di bortezomib (Velcade®)

Alessandro Casarella¹, Raffaella Bertoli¹, Elena Bianchi Papina², Francesca Bedussi¹, Alessandro Ceschi¹

¹ Farmacologia e Tossicologia clinica, Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana (ISFSI), Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano, Svizzera.

² Ematologia, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), Ente Ospedaliero Cantonale, Bellinzona, Svizzera.

Introduzione

Bortezomib (Velcade®) è il primo medicamento della classe degli «inibitori del proteasoma» approvato per il trattamento del mieloma multiplo e del linfoma a cellule mantellari. Il suo meccanismo d'azione coinvolge principalmente l'inibizione del proteasoma 26S, determinando l'accumulo di proteine all'interno della cellula con conseguente apoptosi (1). Sebbene il bortezomib sia generalmente ben tollerato, è stato associato a vari effetti indesiderati del medicamento (EI) che ne hanno limitato l'uso in alcuni pazienti (2). In particolare, gli EI cutanei del medicamento sono riportati approssimativamente nel 10–20% dei pazienti, manifestandosi tipicamente come rash cutaneo, noduli sottocutanei, placche o eritema morbilliforme (2, 3, 4).

Inoltre, nella fase post-marketing il bortezomib è stato correlato a vasculite cutanea, rash «folliculitis-like», dermatosi neutrofila (anche nota come «Sweet's syndrome») e reazioni severe come la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica (5, 6, 7). Per il bortezomib sono state descritte, dopo somministrazione per via sottocutanea del medicamento, reazioni cutanee a livello del sito di iniezione, tra cui «spider-like injection site reaction/spider-like erythema» e «subcutaneous bortezomib-induced reticular drug eruption». La patogenesi degli EI cutanei non è stata ancora compresa a fondo, ma si ipotizza possa coinvolgere l'amplificazione di una risposta infiammatoria mediata dalle citochine (2). In genere, tali EI cutanei insorgono dopo diversi cicli di trattamento con bortezomib e tendono a risolversi rapidamente con il trattamento con antistaminici per via sistemica e corticosteroidi topici oppure spontaneamente entro una settimana dall'ultima somministrazione del medicamento (2, 8).

In questo contesto, presentiamo un caso di EI cutaneo di forma reticolare («spider-like») al sito di iniezione in un paziente sottoposto a somministrazione sottocutanea di bortezomib.

Case Report

Il paziente è un uomo di circa 60 anni di età, affetto da mieloma multiplo IgG lambda. All'esordio della malattia il paziente presentava clinicamente astenia, sanguinamenti spontanei e dispnea da sforzo, mentre agli esami laboratoristici venivano riportati valori compatibili con anemia macrocitica in associazione ad insufficienza renale cronica. Alle indagini radiologiche, il paziente mostrava lesioni osteolitiche plurime a livello della teca cranica e delle vertebre D12 e C5, oltre ad aree di disomogeneità a livello del collo femorale di sinistra, di entrambe le scapole, di alcuni elementi costali e del bacino.

Il programma terapeutico per il paziente ha incluso 4 cicli d'induzione secondo lo schema Dara-VRd, in analogia con il GRIFFIN trial (9), con l'anticorpo anti-CD38 daratumumab (Darzalex®) 1800 mg somministrato per via sottocutanea (sc) settimanalmente per 2 mesi, seguito da somministrazioni ogni 2 settimane per i successivi 2 mesi, lenalidomide 25 mg per os nei giorni 1–21 del programma, bortezomib (Velcade®) 1,3 mg/ m² sc nei giorni 1, 4, 8, 11 e desametasone (Fortecortin®) 20 mg nei giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12. Successivamente, è stato previsto consolidamento della risposta con chemioterapia ad alte dosi (Melphalan Ideogen®) seguita da autotrapianto di midollo. Nel corso della degenza ospedaliera, il paziente ha iniziato la terapia di debulking stabilita con desametasone

40 mg iv per 4 dosi totali, seguito da bortezomib (Velcade®) 1 mg/m² sc (dose effettiva 1,8 mg) e desametasone 20 mg iv nella stessa data e nel giorno successivo. Dopo pochi minuti dalla somministrazione della prima dose di bortezomib è stato rilevato, nella stessa sede di iniezione sulla coscia, un eritema reticolare simile ad una ragnatela e per questo definito «spider-like». Tale reazione è spontaneamente migliorata nell'arco di 48 ore, senza rendere necessaria la somministrazione di corticosteroidi topici o antistaminici per via sistemica. Al quarto giorno sono stati somministrati bortezomib 1,3 mg/m² sc (dose effettiva 2,3 mg) e desametasone 20 mg IV, nella stessa data e nel giorno successivo.

Non sono disponibili documentazioni fotografiche in merito all'insorgenza dell'eritema «spider-like» relative alle prime somministrazioni di bortezomib. Il paziente è stato dimesso in data successiva alla somministrazione della seconda dose di bortezomib e la terza dose del medicamento è stata somministrata in regime ambulatoriale all'ottavo giorno di terapia. Il giorno successivo, il paziente è stato nuovamente ricoverato per via di ulteriori complicanze legate alla malattia. Nella sede di iniezione della terza dose di bortezomib era rilevabile un eritema reticolare descritto come simile ai precedenti (fig. 1).



Figura 1: Eritema «spider-like» localizzato nel sito di iniezione sottocutanea di bortezomib alla terza somministrazione a circa 24 ore – coscia sinistra.

Coerentemente con quanto già osservato, tale reazione è insorta subito dopo la somministrazione del medicamento, per poi migliorare spontaneamente nell'arco di 48 ore, senza la necessità di particolari trattamenti.

Alla somministrazione della quarta dose di bortezomib è stato possibile documentare fotograficamente l'insorgenza dell'eritema reticolare nella regione circostante alla sede di iniezione e la sua evoluzione nell'arco delle 24 ore successive (fig. 2A e 2B).



Figura 2: Eritema «spider-like» localizzato nel sito di iniezione sottocutanea di bortezomib alla quarta somministrazione (A) e dopo 24 ore (B) – coscia destra.

Alla quinta dose di bortezomib, somministrata al 6° giorno successivo alla precedente, la reazione sembra aver assunto un'estensione più contenuta (fig. 3A). Tuttavia, alla somministrazione della sesta dose, avvenuta a 3 giorni dalla precedente, è stato possibile notare un'accentuata reazione locale all'iniezione dalla quale si estende in maniera più marcata l'eritema «spider-like» (fig. 3B).



Figura 3: Eritema «spider-like» localizzato nel sito di iniezione sottocutanea di bortezomib alla quinta (A) e alla sesta (B) somministrazione – coscia destra.

A 30 giorni dall'ultima somministrazione, è stata somministrata una settima dose di bortezomib, con una reazione più contenuta ma simile alla precedente.

A circa 60 giorni dall'ultima dose è stata somministrata un'ottava dose di bortezomib, di cui è stata documentata l'evoluzione nel corso dei 4 giorni successivi (fig. 4).

Il paziente non ha riferito sintomi ulteriori legati alla comparsa delle ripetute manifestazioni cutanee, il cui decorso è stato descritto come benigno, con un miglioramento nell'arco di 48 ore, ed esitando nella permanenza di un'area di lieve discolorazione che ricalca l'estensione della lesione e permane nel lungo periodo (fino a mesi).

La biopsia non è stata effettuata su indicazione dermatologica.



Figura 4: Eritema «spider-like» localizzato nel sito di iniezione sottocutanea di bortezomib all'ottava somministrazione, dopo 24 e 120 ore – coscia destra.

Discussione

Livedo reticularis e reazioni nel sito di iniezione sono descritte nella informazione professionale svizzera di Velcade®. In letteratura vengono, tuttavia, descritti case report (2, 10, 12, 13) in cui i pazienti hanno riportato reazioni analoghe con eritemi reticolari o «spider like» al sito di somministrazione, in particolare a seguito della somministrazione per via sottocutanea. La notorietà dell'evento, correlata al nesso di causalità temporale, alla localizzazione al sito d'iniezione, al ripetersi della reazione ad ogni somministrazione e alla improbabile presenza di altre plausibili cause (sebbene la biopsia non sia stata effettuata su indicazione dermatologica), rende probabile il nesso di causalità tra la somministrazione del medicamento e la comparsa della specifica reazione.

Un'analisi retrospettiva ha rivelato tassi di incidenza più elevati di reazioni al sito di iniezione (ISR) da moderate a severe in seguito alla somministrazione sottocutanea di bortezomib nella coscia rispetto all'addome in soggetti con mieloma multiplo di nuovo riscontro ($n = 7$) o recidivato ($n = 8$) (14). Dopo un totale di 158 iniezioni sottocute di bortezomib (dose mediana, $10,4 \text{ mg/m}^2$; range da 5,2 a 30,6), si sono verificate ISR di grado 1 (edema con o senza calore, eritema o prurito) dopo 40 iniezioni (25,3 %) in 10 soggetti, e ISR di grado 2 (dolore, lipodistrofia, edema o flebite) dopo 7 iniezioni (4,4 %) in 5 soggetti. Cinque soggetti non hanno sviluppato una ISR. Dei 10 soggetti con ISR di grado 1, 9 hanno sviluppato ISR nella coscia e nell'addome, mentre 1 soggetto ha sviluppato ISR solo nell'addome. Cinque dei 10 soggetti hanno sviluppato anche una ISR di grado 2 (una volta nella coscia [$n = 2$], una volta nell'addome [$n = 1$] e due volte nella coscia [$n = 2$]). L'ISR di grado 2 si è verificata dopo 6 delle 65 (9,2 %) iniezioni nella coscia rispetto a 1 delle 93 (1,1 %) iniezioni nell'addome. Ciò indica un tasso di incidenza significativamente più elevato di ISR di grado 2 nella coscia rispetto all'addome ($p = 0,014$). Non vi è stata alcuna differenza significativa nei tassi di incidenza di ISR di grado 1 sulle cosce e sull'addome e non vi è stata alcuna correlazione tra la gravità di ISR e il BMI dei soggetti dello studio. Non è stato necessario alcun trattamento nei 5 soggetti che hanno sviluppato una ISR di grado 2, e l'eritema e la flebite si sono risolti in una mediana di 7 giorni (range da 3 a 23) (14). Nel nostro caso specifico, il paziente ha manifestato già dall'inizio del trattamento ripetuti eritemi cutanei «spider-like» su entrambe le cosce, sede di iniezione sottocutanea di bortezomib; il paziente non ha ricevuto somministrazioni in sede addominale.

Le reazioni cutanee legate al bortezomib si manifestano generalmente dopo più cicli di trattamento e possono risolversi rapidamente in seguito al trattamento con antistaminici per via orale e corticosteroidi topici o spontaneamente entro una settimana dall'ultima dose del medicamento (2, 8). Il nostro paziente non ha riferito sintomi ulteriori legati alla comparsa delle ripetute manifestazioni cutanee, il cui decorso è

stato descritto come benigno, con un miglioramento nell'arco di 48 ore e la permanenza di un'area di lieve discolorazione che ricalca l'estensione della lesione e permane nel lungo periodo (fino a mesi).

Un case report (2) descrive il caso clinico di un uomo di 62 anni affetto da mieloma multiplo tipo IgG kappa in terapia con bortezomib $1,3 \text{ mg/m}^2$ nei giorni 1, 8 e 15 del ciclo, lenalidomide 25 mg/die e desametasone 40 mg una volta a settimana. La terapia è stata prescritta come un ciclo di 3 settimane, con 1 settimana di pausa tra un ciclo e l'altro. Al terzo ciclo di trattamento, il paziente ha manifestato una reazione eritematosa reticolare, a distribuzione vascolare e pruriginosa nel sito di iniezione sulla parte sinistra dell'addome alla prima somministrazione di bortezomib. Nei primi due cicli di trattamento, invece, il paziente ha manifestato delle reazioni locali senza aspetto reticolare, auto-risoltesi nel giro di pochi giorni. In questo caso specifico è stata documentata, tramite esame istologico, la natura specifica della reazione locale all'iniezione, evidenziando una dermatite perivascolare superficiale prevalentemente composta da linfociti con rari eosinofili. Dopo 7 settimane, è stata rilevata la permanenza di iperpigmentazione post-infiammatoria, in maniera simile al nostro caso clinico. La diagnosi differenziale per tale reperto istologico include la dermatite da contatto, la dermatite cronica allergica, la dermatite atopica, la scabbia e un effetto indesiderato del medicamento. Ulteriori evidenze in merito derivano da un caso studio che descrive la somministrazione sottocutanea di bortezomib ($n = 3$) o azacitidina ($n = 2$) in diversi pazienti con una storia di mieloma multiplo o di sindrome mielodisplastica (10). Tutti i pazienti oggetto dello studio hanno presentato una eruzione eritematosa radiante o «spider-like» nel sito di iniezione del medicamento di riferimento, senza riferire alcun sintomo ulteriore. In tutti i casi, la reazione si è risolta nel giro di pochi giorni, senza conseguenze e senza necessità di discontinuare il trattamento. Anche in questo caso è stata eseguita una biopsia cutanea per un paziente affetto da mieloma multiplo evidenziando la presenza di dermatite vacuolare dell'interfaccia senza eosinofili o necrosi dei cheratinociti. Sono state proposte diverse ipotesi in merito

al possibile meccanismo alla base del danno e della comparsa dell'eritema. Nel nostro caso e nei casi oggetto di discussione, il bortezomib è stato somministrato per via sottocutanea e tale reazione potrebbe essere il risultato di una penetrazione involontaria del medicamento nel circolo venoso superficiale.

Ipotizziamo che il pattern possa essere indotto dalla diffusione durante il trattamento nei capillari linfatici o sanguigni e che sia determinato da vari parametri, tra cui non solo la profondità di penetrazione, ma anche l'angolo di penetrazione dell'ago nella pelle e la velocità di iniezione. A tal proposito, in letteratura è stato ipotizzato che la tecnica di somministrazione possa svolgere un ruolo nella comparsa di reazioni al sito di iniezione del bortezomib, pertanto è stata rimarcata l'importanza di allinearsi ad una pratica di iniezione sicura e definita secondo linee guida (12). Per minimizzare il rischio di una reazione locale al sito di iniezione, si dovrebbe istruire il paziente affinché eviti fattori precipitanti come il frizionamento e si dovrebbero tenere in considerazione fattori quali trombocitopenia, uso di anticoagulanti e co-somministrazione di altri medicinali iniettivi. La selezione del sito di iniezione dovrebbe escludere la regione ombelicale entro un raggio di 2 cm e, inoltre, come nel nostro caso, si dovrebbe prevedere una rotazione dei siti di iniezione separandoli tra loro di almeno 1 cm (12). Tuttavia, nonostante la revisione della tecnica di iniezione, sia nel nostro paziente che in altri casi, l'eritema reticolare si è ripresentato (10).

Alterazioni cutanee definite come «eruzione sopravvenosa persistente», all'apparenza simile alla reazione riportata nel nostro caso, sono state segnalate anche per la somministrazione endovenosa di bortezomib. In un case report gli autori descrivono una lesione che si è presentata come un eritema reticolare maculare rosso-bruno che segue il percorso del plesso venoso superficiale del braccio, estendendosi dal sito di somministrazione. In maniera simile a quanto ipotizzato per l'eritema «spider-like», il meccanismo proposto risiederebbe nella citotossicità diretta del chemioterapico sull'endotelio vascolare, con aumento della

permeabilità vascolare, fuoriuscita del medicamento dai vasi e tossicità diretta sull'epidermide (13). In linea con tale ipotesi, secondo alcuni autori, l'insieme dei reperti macroscopici e microscopici relativi all'eritema reticolare da bortezomib ricorda alcuni tipi di reazione cutanea associati alla somministrazione endovenosa di vari altri agenti chemioterapici e ad uno stravasamento successivo ad un danno endoteliale. Tra questi chemioterapici possiamo annoverare 5-fluorouracile, docetaxel, vinorelbina, idrossiclorochina, fotemustina, minociclina, bromodeossiuridina, dacarbazina, actinomicina e vincristina (10, 11, 13). Infine, tra i vari meccanismi è stato proposto che bortezomib potesse avere un effetto tossico locale verso accumuli cutanei di catene leggere, sebbene le evidenze presenti in letteratura rendano tali considerazioni solo speculative (10). Ulteriori studi sono ancora necessari per chiarire con certezza l'esatto meccanismo fisiopatologico alla base dell'eritema «spider-like» associato alla somministrazione di bortezomib. In merito a possibili similitudini con i diversi altri inibitori del proteasoma, a nostra conoscenza, non sono disponibili in letteratura dati che confermino il nesso di causalità tra reazioni eritematose «spider-like» e la somministrazione endovenosa di carfilzomib; ixazomib, invece, viene somministrato per via orale.

La prognosi è buona. Non è solitamente necessaria l'interruzione della terapia. La terapia proposta da alcuni autori per la gestione dell'evento è il trattamento topico con corticosteroidi e, se compare prurito intenso, la terapia con antistaminico per via orale. In alcuni case report, il management del paziente ha compreso la somministrazione di corticosteroidi topici e antistaminici, mentre nel nostro caso non è stato ritenuto necessario somministrare alcun medicamento, né il programma chemioterapico ha subito modifiche in termini di farmaci somministrati e vie di somministrazione.

Conclusione

Abbiamo riportato un caso di eritema «spider-like» come particolare reazione al sito di iniezione sottocutanea del bortezomib in un paziente affetto da mieloma multiplo. Sebbene tali reazioni non siano descritte nell'informazione professionale del prodotto, vi sono in letteratura casi in cui vengono riportate. La comparsa dell'eritema «spider-like» non ha influenzato il corso della terapia del paziente e non ha reso necessario un trattamento specifico; in alcuni case report, il manage-

ment del paziente ha, per contro, richiesto la somministrazione di corticosteroidi per via topica e antistaminici per via orale. Ulteriori studi sono necessari per chiarire l'esatto meccanismo fisiopatologico alla base dell'evento indesiderato. In presenza di tale reazione, l'interruzione o la modifica del regime posologico standard non è indicata, perché la reazione è generalmente benigna e auto-limitante.

Riferimenti bibliografici

- 1** Tan, C., Abdul-Majeed, S., Cael, B., & Barta, S. (2019). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bortezomib. *Clinical Pharmacokinetics*, 58, 157-168.
- 2** Han, J., Owji, S.; Agarwal, A.; Kamat, S.; Luu, Y.; Mubasher, A.; Niedt, G.; Ray, C.; Cho, H.J.; Gulati, N.; et al. Bortezomib-Induced Reticular Eruption in Patient with Multiple Myeloma. *Dermatopathology* 2023, 10, 226-230.
- 3** B. Villarrubia, I. Betlloch, J. Mataix, A. Lucas, C. Botella, Bortezomib-associated rash: a new recognizable and avoidable side-effect, *British Journal of Dermatology*, Volume 156, Issue 4, 1 April 2007, Pages 784–785,
- 4** Wu KL, Heule F, Lam K, Sonneveld P. Pleomorphic presentation of cutaneous lesions associated with the proteasome inhibitor bortezomib in patients with multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Nov;55(5):897-900.
- 5** X. Garcia-Navarro, L. Puig, M.T. Fernández-Figueras, J. Dalmau, E. Roe, A. Alomar, Bortezomib-associated cutaneous vasculitis, *British Journal of Dermatology*, Volume 157, Issue 4, 1 October 2007, Pages 799–801.
- 6** Thomas M, Cavelier Balloy B, Andreoli A, Briere J, Petit A. [Bortezomib-induced neutrophilic dermatosis with CD30+ lymphocytic infiltration]. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*. 2009 May;136(5):438-442.
- 7** Scheda tecnica Velcade® (bortezomib) MA: Janssen-Cilag AG Gubelstrasse 34 6300 Zug (ZG) Fonte dei dati: Swissmedicinfo.ch
- 8** Patrizi A, Venturi M, Dika E, Maibach H, Tacchetti P, Brandi G. Cutaneous adverse reactions linked to targeted anticancer therapies bortezomib and lenalidomide for multiple myeloma: new drugs, old side effects. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014 Mar;33(1):1-6.
- 9** Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, Chari A, Silbermann R, Costa LJ, Anderson LD Jr, Nathwani N, Shah N, Efebera YA, Holstein SA, Costello C, Jakubowiak A, Wildes TM, Orlowski RZ, Shain KH, Cowan AJ, Murphy S, Lutska Y, Pei H, Ukropec J, Vermeulen J, de Boer C, Hoehn D, Lin TS, Richardson PG. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020 Aug 20;136(8):936-945.
- 10** Plume MA, Sibaud V, Bobin A, Hainaut E, Frouin E, Masson Regnault M. Spider-like injection site reaction after subcutaneous administration of haematological treatments. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Mar;34(3):e142-e144.
- 11** Akyurek FT, Sari N, Ugurluoglu C, Kurtipek GS. Serpentine supravenuous hyperpigmentation related to carboplatin and vinorelbine chemotherapy: A case report. *Dermatol Ther*. 2019 Jul;32(4):e12981.
- 12** Kurtin S, Knop CS, Milliron T. Subcutaneous administration of bortezomib: strategies to reduce injection site reactions. *J Adv Pract Oncol* 2012; 3: 406–410.
- 13** Mataix J, Betlloch I, Palmero F, Romero A. Persistent supravenuous eruption induced by intravenous bortezomib therapy. *Br J Dermatol* 2008; 158: 863–864.
- 14** Kamimura T, Miyamoto T, Yokota N, Shuichiro T, Yong C, Yoshikiyo I, Koichi A. Higher incidence of injection site reactions after subcutaneous bortezomib administration on the thigh compared with the abdomen. *Eur J Haematol*. 2013 Feb;90(2):157-61.

Aumento del rischio potenziale di disturbi del neurosviluppo (DNS) nei bambini nati da padri trattati con valproato nei tre mesi precedenti e/o al momento del concepimento

Nuove misure di riduzione del rischio e relativa comunicazione da parte di Swissmedic

Frédérique Rodieux¹, Eva Eyal¹, Katrin Bürk², Nadja Rickenbacher³, Christoph Küng¹, Stephanie Storre¹

¹ Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic, Berna, Svizzera

² Divisione Clinical Assessment, Swissmedic, Berna, Svizzera

³ Divisione Regulatory Assessment, Swissmedic, Berna, Svizzera

Messaggi chiave

1. Il valproato è un trattamento efficace per l'epilessia generalizzata primaria e per alcune altre epilessie in associazione, nonché per il trattamento degli episodi maniacali associati al disturbo bipolare; per alcuni pazienti costituisce l'unica opzione terapeutica.
2. Il valproato è noto per il suo potenziale di teratogenicità ed embriofetotossicità; inoltre, la sua prescrizione è controindicata nelle ragazze e nelle donne in età fertile, a meno che non siano soddisfatte tutte le condizioni del programma di prevenzione della gravidanza. La sua prescrizione è analogamente controindicata durante la gravidanza, con l'unica eccezione delle donne trattate per l'epilessia, qualora non possa essere presa in considerazione alcuna altra alternativa terapeutica e dopo informazione dettagliata della paziente sui possibili rischi.
3. I recenti risultati di uno studio osservazionale retrospettivo indicano un possibile aumento del rischio di disturbi del neurosviluppo (DNS) nei bambini nati da padri trattati con valproato nei tre mesi precedenti e/o al momento del concepimento, rispetto ai bambini nati da padri trattati con lamotrigina o levetiracetam.
4. Lo stesso studio non ha evidenziato un aumento del rischio di malformazioni congenite nei bambini nati da padri trattati con valproato nei tre mesi precedenti e/o al momento del concepimento rispetto ai bambini nati da padri trattati con lamotrigina o levetiracetam né rispetto al tasso complessivo di malformazioni nella popolazione generale.
5. Swissmedic, come altre autorità nazionali competenti, ha adottato misure precauzionali per minimizzare i rischi: modifica dell'informazione professionale e dell'informazione destinata ai pazienti (compreso l'inserimento di un *boxed warning*) + adeguamento del materiale didattico; questo viene applicato a tutti i medicinali contenenti valproato, al fine di sensibilizzare gli operatori sanitari e i pazienti sui rischi e far comprendere loro le precauzioni necessarie.

Introduzione

Il valproato, noto anche come «acido valproico», è una molecola conosciuta da oltre un secolo che viene sintetizzata a partire dall'acido valerico, un composto della valeriana (*Valeriana officinalis* [L]). Inizialmente utilizzato come solvente lipofilo nell'industria farmaceutica, le sue proprietà anticonvulsivanti sono state scoperte nei primi anni '60 (1), portando alla sua commercializzazione come trattamento antiepilettico nel 1967. Grazie al favorevole rapporto benefici/rischi rispetto ai trattamenti esistenti, si è posizionato rapidamente come trattamento di prima linea dell'epilessia idiopatica generalizzata, ma anche di altre forme di epilessia sia nei bambini che negli adulti. I suoi effetti sull'umore sono stati individuati più tardi, negli anni '70, portandolo ad essere utilizzato per il trattamento degli episodi maniacali del disturbo bipolare. Il suo utilizzo si è esteso poi a livello mondiale negli anni '80. Più di recente, alcuni studi gli attribuiscono anche un potenziale effetto antiemicranico (2).

Meccanismo d'azione

Il valproato non possiede un meccanismo unico, bensì esplica una complessa combinazione di effetti. Agisce principalmente potenziando l'azione inibitoria dell'acido gamma-amminobutirrico (GABA), influenzandone la sintesi o il metabolismo. Agisce anche sull'eccitabilità neuronale mediata dal sottotipo NMDA (N-metil-D-aspartato) dei recettori del glutammato e sopprimendo l'attivazione ripetitiva dei neuroni attraverso il blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendenti (3).

Indicazioni

Il valproato è omologato in Svizzera dal 1972 per il trattamento dell'epilessia (principalmente nelle epilessie generalizzate primarie) e per il trattamento degli episodi maniacali associati al disturbo bipolare in caso di controindicazione o intolleranza al litio nei pazienti adulti, nonché per la prevenzione delle recidive nei pazienti adulti affetti da disturbo bipolare i cui episodi maniacali hanno risposto al trattamento con valproato.

Caratteristiche farmacocinetiche

Le caratteristiche farmacocinetiche del valproato comprendono una biodisponibilità orale prossima al 100 %, un'emivita di circa 10,6 ore (tra 5 e 20 ore), che giustifica una frequenza di somministrazione di due volte al giorno, e uno stato stazionario (concentrazione all'equilibrio) raggiunto in due giorni. Il valproato ha un forte legame alle proteine plasmatiche (90–95 %), ma questo legame diminuisce a concentrazioni più elevate, con conseguente farmacocinetica non lineare. In presenza di ipoalbuminemia, le concentrazioni di valproato non legato possono essere elevate, nonostante concentrazioni totali di valproato normali o basse, e possono comportare una maggiore tossicità. Il valproato ha un metabolismo essenzialmente epatico (per glucuronazione e β -ossidazione) e, a differenza della maggior parte degli altri antiepilettici, non accelera la propria degradazione, né quella di altre sostanze. L'escrezione del valproato è prevalentemente renale, in gran parte sotto forma di metaboliti (4, 5).

Sicurezza

Gli effetti indesiderati più comuni del valproato all'inizio del trattamento sono vomito, gastralgia e nausea. Altri effetti indesiderati includono, in particolare, un aumento di peso a causa dell'effetto oressigeno, tremori dose-dipendenti, alopecia parziale e reversibile, sedazione, cefalea, amenorrea e irregolarità mestruali (5).

Tuttavia, le principali preoccupazioni che ne limitano l'utilizzo sono il suo effetto altamente teratogeno e la sua embriofetotossicità.

Il valproato attraversa facilmente la barriera placentare in modo dose-dipendente. Le concentrazioni neonatali possono essere equivalenti o superiori a quelle materne (6). Nel corso degli anni '80–'90, le pubblicazioni scientifiche hanno iniziato a documentare sempre più accuratamente le malformazioni congenite attribuibili agli antiepilettici e, in particolare, al valproato. Più tardi, a partire dagli anni 2000, le osservazioni di ritardi nello sviluppo e di disturbi autistici e dello spettro autistico (DSA) che hanno interessato alcuni bambini esposti

in utero hanno motivato studi prospettici, che hanno confermato l'aumento del rischio di disturbi del neurosviluppo (DNS) associato al valproato.

Come indicato nelle attuali informazioni professionali dei medicinali con valproato, una metanalisi (comprendente registri e studi di coorte) ha mostrato che circa l'11 % dei figli di donne epilettiche esposte al valproato in monoterapia durante la gravidanza presenta malformazioni congenite maggiori (7, 8, 9). Questo rischio è superiore a quello di altri trattamenti antiepilettici o timoregolatori e a quello della popolazione generale (circa il 3–5 % di malformazioni maggiori alla nascita) (10). Il rischio di malformazioni è proporzionale alla dose, ed è presente anche a basse dosi. Le malformazioni congenite comprendono malformazioni cardiache, difetti del tubo neurale e difetti facciali.

Per quanto riguarda i DNS, alcuni studi condotti su bambini esposti in utero al valproato mostrano che fino al 30–40 % di questi soggetti presenta disturbi di tipo cognitivo, comportamentale e motorio, come il fatto di cominciare a parlare e camminare più tardi, minori capacità intellettive (compromissione del QI), scarse capacità linguistiche (parlare e comprendere) e problemi di memoria e attenzione (11, 12, 13). Anche i DSA sono da 5 a 6 volte più frequenti, mentre l'incidenza dei disturbi da deficit di attenzione con o senza iperattività (ADHD) è aumentata di 1,5 volte (14). La frequenza e la gravità di questi disturbi sono proporzionali alla posologia del valproato ma, mentre il rischio di malformazioni strutturali è maggiore nel primo trimestre, si ritiene che il rischio di DNS sia presente per l'intera durata della gravidanza.

I meccanismi esatti della teratogenicità e dell'embriofetotossicità del valproato non sono completamente chiariti, ma sono state avanzate ipotesi di interazioni con il metabolismo dei folati e di effetti sui segni epigenetici e sulla struttura della cromatina (15, 16). Sono state quindi gradualmente elaborate, sia a livello nazionale che internazionale, misure normative e misure di minimizzazione del rischio concentrate principalmente sui rischi per la riproduzione nella donna e sul rischio per il feto in caso di esposizione in utero.

In Svizzera, a partire dagli anni '80 le relative informazioni professionali mettono in guardia contro l'assunzione di valproato durante la gravidanza, evidenziando un rischio di malformazioni congenite superiore a quello nella popolazione generale. Dal 2006 le informazioni professionali avvertono anche del rischio di ritardo dello sviluppo (compreso il QI verbale) nei bambini le cui madri assumono valproato durante la gravidanza. In data 13.03.2015, una comunicazione diretta agli operatori sanitari (o DHPC, dall'inglese *Direct Healthcare Professional Communication*) informa di un rischio di malformazioni congenite di circa il 10 %, di disturbi dello sviluppo (riduzione del QI) e di dati che indicano un aumento del rischio di disturbo dello spettro autistico e di disturbo da deficit di attenzione/iperattività in seguito a esposizione al valproato durante la gravidanza (17). Nell'ottobre 2016, i titolari dell'omologazione di preparati contenenti valproato, in accordo con Swissmedic, hanno informato gli operatori sanitari tramite una HPC (dall'inglese *Healthcare Professional Communication*) della creazione di una carta paziente (18).

Nel 2018, è stata introdotta una nuova procedura di valutazione dei rischi per valutare i rischi legati all'esposizione materna al valproato e, sulla base delle conoscenze attuali, rivedere e adattare le misure importanti per prevenire l'esposizione al valproato durante la gravidanza. Pertanto, sono state adottate misure rigorose in Europa e, contemporaneamente, in Svizzera. Nel nostro Paese, le misure sono descritte in dettaglio in una nuova DHPC, inviata nel dicembre 2018 (19). È stato istituito un programma di prevenzione della gravidanza con l'obiettivo di ridurre il numero di esposizioni al valproato durante la gravidanza. Un boxed warning destinato alle donne è stato inserito nell'informazione professionale e nell'informazione destinata ai pazienti, e materiale didattico (guida destinata agli operatori sanitari, modulo annuale di consenso alle cure, opuscolo informativo per le pazienti, carta paziente) è stato messo a disposizione degli utenti e delle pazienti da parte dei titolari dell'omologazione di medicinali contenenti valproato, al fine di agevolare un processo decisionale informato.

Nel corso di questa procedura, sono state sollevate preoccupazioni sui potenziali rischi associati al valproato per tutti i gruppi di pazienti, non solo per le donne, e in particolare sui potenziali rischi per i bambini nati da padri in terapia con valproato. Il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC, dall'inglese *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dell'Agenzia europea per i medicinali ha concluso, tra l'altro, che i dati disponibili fossero insufficienti per confermare o escludere un rischio nei bambini esposti al valproato tramite il padre. Pertanto, i titolari di omologazioni di medicinali contenenti valproato sono stati costretti a condurre uno studio volto a valutare l'associazione potenziale tra l'esposizione paterna al valproato e il rischio di anomalie congenite e di DNS, compresi i DSA, nei bambini il cui padre è stato in terapia con valproato o uno dei suoi derivati prima del concepimento.

In risposta a tale richiesta è stato condotto uno studio di sicurezza post-omologazione (PASS, dall'inglese *Post-Authorisation Safety Study*) ([studio EUPAS34201](#)) (20). Questo studio osservazionale retrospettivo, che ha analizzato i dati di diversi registri scandinavi (di Norvegia, Svezia e Danimarca) su un lungo periodo, ha avuto lo scopo di confrontare il rischio di DNS, compresi i DSA, e il rischio di malformazioni congenite nei bambini (di età compresa tra 0 e 11 anni) il cui padre era stato trattato con valproato nei tre mesi precedenti il concepimento, rispetto ai bambini il cui padre era stato trattato con lamotrigina o levetiracetam.

Una prima analisi effettuata nel 2022 ha suggerito un rischio più elevato di DNS, compresi i DSA, nei bambini il cui padre era stato esposto al valproato.

Poco prima della prevista diffusione dei risultati agli operatori sanitari e ai pazienti, sono stati scoperti errori nei dati norvegesi. Poiché i risultati preliminari, pertanto ottenuti solo analizzando i dati di Danimarca e Svezia, indicavano un possibile aumento del rischio di DNS nei bambini nati da uomini trattati con valproato, si è deciso di informare gli operatori sanitari e i pazienti. In Svizzera, una prima DHPC è stata inviata da Swissmedic il 23.08.2023 (21). A titolo precauzionale sono state

revisionate le informazioni sul medicamento e l'informazione destinata ai pazienti in modo che riflettano i risultati ottenuti dai dati dei due Paesi e informino di questo rischio potenziale. Le rubriche «Avvertenze e misure precauzionali» e «Gravidanza, allattamento» sono state modificate di conseguenza ed è stato aggiunto un nuovo boxed warning per gli uomini in grado di procreare.

I risultati corretti (comprendenti anche i dati della Norvegia) e definitivi dello studio PASS ([EUPAS34201](#)), forniti successivamente a Swissmedic e alle altre autorità di sorveglianza degli agenti terapeutici, hanno confermato i risultati preliminari. Il rischio cumulativo corretto di DNS è del 4,0–5,6 % nel gruppo di bambini nati da padri trattati con valproato, rispetto al 2,3–3,2 % nel gruppo composito formato da bambini nati da padri trattati con lamotrigina o levetiracetam in monoterapia. Una metanalisi dei dati dei 3 Paesi porta a un hazard ratio (HR) aggiustato, aggregato per tutti i DNS, di 1,50 (IC al 95 %: 1,09–2,07) nei bambini nati da padri trattati con valproato nei 3 mesi precedenti il concepimento rispetto a quelli nati da padri trattati con lamotrigina o levetiracetam. Questo studio presenta un certo numero di limitazioni, in particolare differenze tra i gruppi per quanto riguarda le indicazioni di trattamento sottostanti e la durata del follow-up. Non è stato possibile determinare quali sottotipi di DNS studiati (DSA, deficit intellettivo, disturbi della comunicazione, disturbo da deficit di attenzione/ipertattività, disturbi del movimento) contribuiscano ad aumentare il potenziale rischio di DNS. Lo studio non ha inoltre valutato il rischio di DNS nei bambini nati da padri che hanno interrotto il trattamento con valproato più di 3 mesi prima del concepimento. Non è stata osservata alcuna differenza nel rischio di malformazioni congenite tra i due gruppi.

In generale, pochi studi hanno esaminato gli effetti dell'esposizione paterna al medicamento sulla gravidanza e sul bambino. Recenti ricerche, in particolare sugli animali, evidenziano la possibilità di alterazioni epigenetiche o di danni al materiale genetico degli spermatozoi indotte da taluni medicinali che provocano effetti sulla prole (22). Per quanto riguarda il valproato,

diversi studi preclinici suggeriscono che potrebbe indurre alterazioni epigenetiche (23, 24, 25). Tuttavia, i dati attualmente disponibili non consentono di trarre conclusioni sul meccanismo attraverso il quale tali alterazioni epigenetiche potrebbero essere trasmesse alla prole per via paterna.

Aggiornamento delle avvertenze

Nonostante i limiti dello studio, considerati questi risultati, ma anche i dati provenienti da altre fonti, compresi studi non clinici e la letteratura scientifica, a titolo precauzionale vengono confermate le avvertenze e le misure di minimizzazione del rischio diffuse nell'agosto 2023.

Pertanto, il potenziale rischio di DNS nei bambini nati da padri trattati con valproato nei tre mesi precedenti e/o al momento del concepimento non è considerato solo nell'informazione professionale e nell'informazione destinata ai pazienti, ma anche nel materiale didattico (guida destinata agli operatori sanitari, modulo annuale di consenso alle cure, opuscolo informativo per le pazienti, carta paziente) aggiornato ed esteso all'attenzione dei pazienti di sesso maschile in grado di procreare e degli operatori sanitari. Il 18.03.2024 è stata inviata una nuova DHPC agli operatori sanitari, per informarli dettagliatamente sulle ulteriori misure di minimizzazione del rischio (26).

- Il medico prescrittore, all'inizio del trattamento e a ogni rivalutazione (almeno una volta all'anno), deve:
 - informare i pazienti di sesso maschile e, se del caso, il rappresentante legale,
 - del potenziale aumento del rischio di DNS nel loro bambino, se viene concepito durante il trattamento con valproato o nei tre mesi successivi alla sua interruzione;
 - della necessità, per loro e per le loro partner di sesso femminile, di utilizzare una contraccezione efficace per tutta la durata del trattamento con valproato e per i 3 mesi successivi alla sua interruzione;
- I farmacisti (o i medici che dispensano il medicamento) devono assicurarsi che:
 - ogni volta che viene dispensato il valproato venga anche consegnata la carta paziente e che il paziente, ed eventualmente il rappresentante legale, ne comprendano il contenuto;
 - vengano rafforzati i messaggi relativi alla sicurezza d'uso, compresa la necessità di una contraccezione efficace;
 - il paziente, ed eventualmente il rappresentante legale, siano informati del fatto che l'assunzione di valproato non deve essere interrotta e che devono contattare immediatamente il medico specialista in caso di pianificazione di una gravidanza.
- della controindicazione alla donazione di sperma per tutta la durata del trattamento con valproato e per i 3 mesi successivi alla sua interruzione;
- della necessità, qualora si intenda concepire un bambino, di consultare un medico prima di interrompere la contraccezione, al fine di discutere le opzioni terapeutiche alternative;
- della necessità di consultare immediatamente un medico in caso di gravidanza iniziata durante il trattamento paterno con valproato o nei 3 mesi successivi alla sua interruzione;
- della necessità di una rivalutazione periodica (almeno una volta all'anno) del loro trattamento da parte di un medico specialista;
- fornire ai pazienti di sesso maschile, ed eventualmente al rappresentante legale, l'«Opuscolo informativo su valproato per i pazienti di sesso maschile in età fertile»;
- compilare e far firmare ai pazienti, e se del caso al rappresentante legale, il «Modulo annuale di consenso alle cure per pazienti di sesso maschile in età fertile».

Swissmedic e l'EMA hanno adottato, nel complesso, misure simili in materia di riduzione dei rischi. In Svizzera, il modulo annuale di consenso alle cure serve come strumento per aiutare il medico a documentare il rispetto del suo obbligo di diligenza nei confronti del paziente. La MHRA (*Medicines & Healthcare products Regulatory Agency*) del Regno Unito impone misure più severe, in particolare rendendo d'ora in poi obbligatorio il parere di due specialisti indipendenti prima dell'introduzione di un trattamento con valproato in qualsiasi nuovo paziente, donna o uomo, di età inferiore ai 50 anni.

Conclusioni

Il valproato è un trattamento efficace, a volte l'unica opzione terapeutica, per alcuni tipi di epilessia e per gli episodi maniacali del disturbo bipolare. Ad oggi, le conoscenze sul valproato sono ancora incomplete, il suo meccanismo d'azione è parzialmente incompreso e rimangono in sospeso molte domande, in particolare quelle concernenti l'impatto del valproato sul feto in caso di esposizione dei genitori. Gli ultimi dati a disposizione suggeriscono un rischio potenziale di disturbi del neurosviluppo (DNS) nei bambini nati da padri trattati con valproato nei 3 mesi precedenti e/o al momento del concepimento. Nonostante i limiti dello studio, un meccanismo non ancora identificato e un rischio nettamente inferiore al rischio di DNS riportato nei bambini esposti in utero al valproato, questi risultati giustificano nuove misure volte a informare i genitori e proteggere il nascituro.

Sono necessari ulteriori sforzi per chiarire questa questione. Pertanto, saranno effettuate analisi aggiuntive dello studio sull'esposizione paterna per esaminare più da vicino il legame tra l'esposizione paterna al valproato e il rischio di DSN. Inoltre, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio condurranno ulteriori studi non clinici per studiare i potenziali effetti del valproato sull'epigenoma dei gameti femminili e maschili.

13.03.2015 Swissmedic
DHPC – Valproato
(solo in francese e tedesco)



12.10.2016 Swissmedic
HPC – Valproato
(solo in francese e tedesco)



12.12.2018 Swissmedic
DHPC – Valproato
(solo in francese e tedesco)



23.8.2023 Swissmedic
DHPC – Valproato



18.03.2024 Swissmedic
DHPC – Valproato e materiale didattico aggiornato



12.01.2024 EMA
Valproate – safety measures



22.01.2024 MHRA
Valproate – safety measures



23.04.2024 EMA
Valproate PASS EUPAS34201



Il materiale didattico è disponibile presso i titolari dell'omologazione di medicinali contenenti valproato e sul sito di Swissmedic: [DHPC – Valproato e materiale didattico aggiornato](#).

Abbreviazioni

DHPC	comunicazione diretta agli operatori sanitari	PASS	studi di sicurezza post-omologazione
EMA	Agenzia europea per i medicinali	PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
GABA	acido gamma-amminobutirrico	ADHD	disturbi da deficit di attenzione con o senza iperattività
HDAC	istone deacetilasi	DNS	disturbi del neurosviluppo
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency	DSA	disturbi autistici e dello spettro autistico
NMDA	N-metil-D-aspartato		

Riferimenti bibliografici

- Tomson T et al., Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol.* 2016 Feb;15(2):210-218.
- Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 24;2013(6):CD010611.
- Owens MJ et al., Pharmacology of valproate. *Psychopharmacol Bull.* 2003;37 Suppl 2:17-24.
- Ghodke-Puranik Y et al., Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2013 Apr;23(4):236-41.
- Gugler R, von Unruh GE. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet.* 1980 Jan-Feb;5(1):67-83.
- Froescher W et al., Protein binding of valproic acid in maternal and umbilical cord serum. *Epilepsia.* 1984 Apr;25(2):244-9.
- Weston J et al., Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Nov 7;11(11):CD010224.
- Petersen I, et al., Antiepileptic drugs prescribed in pregnancy and prevalence of major congenital malformations: comparative prevalence studies. *Clin Epidemiol.* 2017;9:95-103.
- AIPS, Depakine® Chrono, informazione professionale, aggiornamento 11.2023, disponibile su swissmedicin.ch.
- Le CRAT, Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, <https://www.lecrat.fr/>
- Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, Cheyne C, Clayton-Smith J, García-Fiñana M, Kneen R, Lucas SB, Shallcross R, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Jun; 84(6):637-43.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar;12(3):244-52.
- Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 30;2014(10):CD010236.
- Wiggs KK et al., Antiseizure medication use during pregnancy and risk of ASD and ADHD in children. *Neurology.* 2020;95(24):e3232-e40.
- Göttlicher M et al., Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *EMBO J.* 2001 Dec 17; 20(24):6969-78.
- Phiel CJ et al., Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. *J Biol Chem.* 2001 Sep 28;276(39):36734-41.
- DHPC – Valproate: Risque de malformations congénitales et de troubles du développement lors d'exposition pendant la grossesse., 13.03.2015, <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/it/home/medicamenti-per-uso-umano/sorveglianza-del-mercato/health-professional-communication--hpc-/archivio/dhpc---valproate--depakine---depakine-chrono---valproate-chrono-.html>

18

HPC – Valproate: Risques pendant la grossesse - distribution d'une carte patiente., 12.10.2016, Swissmedic.ch, disponibile su <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/it/home/medicamenti-per-uso-umano/sorveglianza-del-mercato/health-professional-communication--hpc-/archivio/hpc--valproate--depakine--depakine-chrono--valproate-chrono-z.html>

19

DHPC – Valproate: Nouvelles restrictions sur l'utilisation; Programme de Prévention de la Grossesse à mettre en œuvre., 12.12.2018, Swissmedic.ch, disponibile su https://www.swissmedic.ch/swissmedic/it/home/medicamenti-per-uso-umano/sorveglianza-del-mercato/health-professional-communication--hpc-/dhpc-valproat_depakine-depakine_chrono_valproate_chrono_sanofi.html

20

Studio PASS; disponibile su <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3611/administrative-details>

21

DHPC – Rischio potenziale per i nascituri di padri che hanno assunto il principio attivo valproato, 23.08.2023, Swissmedic.ch, disponibile su <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/it/home/medicamenti-per-uso-umano/sorveglianza-del-mercato/health-professional-communication--hpc-/dhpc-valproat.html>

22

Day J et al., Influence of paternal preconception exposures on their offspring: through epigenetics to phenotype. Am J Stem Cells. 2016 May 15;5(1):11-8.

23

Dong E, Chen Y, Gavin DP, Grayson DR, Guidotti A. Valproate induces DNA demethylation in nuclear extracts from adult mouse brain. Epigenetics. 2010 Nov-Dec;5(8):730-5. doi: 10.4161/epi.5.8.13053. Epub 2010 Nov 1

24

Milutinovic S, D'Alessio AC, Detich N, Szyf M. Valproate induces widespread epigenetic reprogramming which involves demethylation of specific genes. Carcinogenesis. 2007 Mar;28(3):560-71. doi: 10.1093/carcin/bgl167. Epub 2006 Sep 28.

25

de Campos Vidal B, Mello MLS. Sodium valproate (VPA) interactions with DNA and histones. Int J Biol Macromol. 2020 Nov 15;163:219-231. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.06.265. Epub 2020 Jun 30.

26

DHPC – Rischio potenziale per i bambini nati da padri trattati con valproato – Nuove misure relative al rischio potenziale di disturbi del neurosviluppo (DNS) nei bambini nati da padri trattati con valproato rispetto ai bambini nati da padri trattati con lamotrigina o levetiracetam, 18.03.2024, Swissmedic, disponibile su <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/it/home/medicamenti-per-uso-umano/sorveglianza-del-mercato/health-professional-communication--hpc-/dhpc-valproat-2.html>

Durante la terapia con inibitori del SGLT2 può comparire chetoacidosi anche in pazienti senza diabete mellito?

Irene Scholz, Thomas Stammschulte

Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic, Berna, Svizzera

Le gliflozine come dapagliflozin, empagliflozin e canagliflozin sono inibitori selettivi del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2, dall'inglese sodium glucose cotransporter 2), inizialmente sviluppati come antidiabetici orali. Il recettore SGLT2 è espresso principalmente nel rene ed è responsabile dell'80–90 % del riassorbimento del glucosio dal filtrato glomerulare nella circolazione sanguigna (1). Le gliflozine riducono il riassorbimento renale del glucosio indipendentemente dall'insulina. Il conseguente aumento dell'escrezione di glucosio per via urinaria determina una diuresi osmotica e, attraverso l'effetto diuretico, un abbassamento della pressione arteriosa sistolica. Le gliflozine riducono inoltre il riassorbimento di sodio, aumentandone il trasporto al tubulo distale. Ciò può influenzare varie funzioni fisiologiche, tra cui: aumento del feedback tubuloglomerulare e riduzione della pressione intraglomerulare, riduzione del pre- e postcarico del cuore, downregulation dell'attività simpatica e riduzione del carico sulla parete ventricolare sinistra nonché mantenimento della struttura e della funzione renale (2).

L'indicazione per il dapagliflozin è stata estesa nel 2021 al trattamento di pazienti con insufficienza cardiaca ventricolare sinistra cronica sintomatica, nonché alla riduzione della progressione della malattia renale cronica indipendentemente dalla presenza o meno di una malattia diabetica. Poco tempo dopo, questa estensione dell'indicazione ha riguardato anche l'empagliflozin.

Molti degli effetti indesiderati noti e comuni delle gliflozine sono dovuti all'aumentata escrezione di glucosio nelle urine. Essi includono infezioni delle vie urinarie, vulvovaginite, balanite e infezioni genitali correlate.

Un effetto indesiderato clinicamente importante dell'uso di gliflozine in pazienti con diabete mellito è l'induzione di chetoacidosi in determinate situazioni di rischio (3). Si tratta di un disturbo metabolico grave e pericoloso per la vita che richiede l'immediata ospedalizzazione.

Il meccanismo della chetoacidosi durante la terapia con gliflozine è multifattoriale e coinvolge diversi processi fisiologici.

1. Riduzione dei livelli insulinici: l'azione ipoglicemizzante può far diminuire il livello dell'insulina perché, con una minore quantità di glucosio a disposizione del metabolismo, l'organismo è stimolato a utilizzare i lipidi come fonte energetica alternativa.
2. Aumento della lipolisi: la riduzione dei livelli insulinici e l'aumento dei livelli di glucagone stimolano la scissione dei grassi nel tessuto adiposo (lipolisi), con conseguente aumento della produzione di acidi grassi. Il fegato converte questi acidi grassi in chetoni (come l'acetoacetato e il β -idrossibutirrato), che vengono utilizzati dall'organismo come fonte energetica alternativa.
3. Chetoacidosi euglicemica: a differenza della tipica chetoacidosi diabetica (CAD), che insorge in pazienti con diabete ed è connotata da livelli glicemici elevati, gli SGLT2 inibitori possono portare alla chetoacidosi euglicemica. Questa condizione compare quando i livelli dei chetoni aumentano in misura significativa, mentre i livelli glicemici sono normali o solo leggermente aumentati. Lo stato euglicemico può ritardare la diagnosi e il trattamento della chetoacidosi, poiché la consueta avvisaglia «glicemia alta» è meno marcata o assente.

4. Altri fattori come la disidratazione, la ridotta assunzione di cibo e gli interventi chirurgici possono aumentare il rischio di chetoacidosi.

Va tenuto presente che le gliflozine possono indurre chetogenesi indipendentemente dallo stato di diabete. Sebbene l'insorgenza di chetoacidosi clinicamente manifesta durante la terapia con gliflozine sia meno probabile nei pazienti senza diabete mellito, molto raramente sono stati riportati anche casi in questi pazienti (4, 5, 6). Inoltre, quando si prescrivono gliflozine in pazienti con insufficienza cardiaca cronica, può essere presente anche un diabete mellito non identificato in precedenza (7).

Pertanto è importante che tutti i pazienti che assumono gliflozine siano informati dei segni e dei sintomi della chetoacidosi. I sintomi includono nausea, vomito, dolore addominale, tachipnea e stanchezza. Alla comparsa di tali sintomi, in questi pazienti va immediatamente eseguito un test per i corpi chetonici nel sangue, indipendentemente dai valori glicemici. Se si sospetta chetoacidosi, si deve sospendere la somministrazione di gliflozine, valutare le condizioni del paziente e avviare un trattamento immediato. A differenza dei comuni medicinali, si raccomanda di sospendere le gliflozine tre giorni prima di un intervento chirurgico di lunga durata (8, 9).

Le estensioni delle indicazioni per il dapagliflozin e l'em-pagliflozin offrono nuove prospettive di trattamento per i pazienti con insufficienza cardiaca e malattia renale cronica. Questi sviluppi rappresentano un significativo progresso nella terapia cardiovascolare e nefrologica. Tuttavia, l'uso di questi medicinali richiede un ampio monitoraggio e una gestione proattiva per garantire la sicurezza dei pazienti.

Riferimenti bibliografici

- 1**
Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM: Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia* 61: 2087–2097, 2018
- 2**
Informazione professionale di Jardiance®, stato dell'informazione: settembre 2023
- 3**
DHPC – Invokana® (canagliflozin), Vokanamet® (canagliflozin/metformina cloridrato), Forxiga® (dapagliflozin), Jardiance® (empagliflozin) [DHPC – Invokana® \(canagliflozin\), Vokanamet® \(canagliflozin/metformina cloridrato\), Forxiga® \(dapagliflozin\), Jardiance® \(empagliflozin\) \(swissmedic.ch\)](#)
- 4**
Annabelle G. Hayes, Lisa M. Raven, Alexander Viardot, Eugene Kotlyar, Jerry R. Greenfield; SGLT2 Inhibitor–Induced Ketoacidosis in a Patient Without Diabetes. *Diabetes Care* 2 January 2024; 47(1): e4–e5. <https://doi.org/10.2337/dc23-1903>
- 5**
Umapathysivam MM, Gunton J, Stranks SN, Jesudason D. Euglycemic Ketoacidosis in Two Patients Without Diabetes After Introduction of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(1):140-143. doi: 10.2337/dc23-1163. PMID: 37988720; PMCID: PMC10733652.
- 6**
Seki H, Watanabe H, Yorozu T. Postoperative Ketoacidosis With Hypoglycemia in a Nondiabetic Patient Taking Dapagliflozin for Heart Failure: A Case Report. *A A Pract*. 2022 Mar 9;16(3): e01570. doi: 10.1213/XAA.0000000000001570. PMID: 35285818; PMCID: PMC9323548.
- 7**
Raven, L.M., Muir, C.A. and Greenfield, J.R. (2023), Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor-induced ketoacidosis is unlikely in patients without diabetes. *Med J Aust*, 219: 293-294. <https://doi.org/10.5694/mja2.52067>
- 8**
Palmer BF, Clegg DJ. Euglycemic Ketoacidosis as a Complication of SGLT2 Inhibitor Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Aug;16(8):1284-1291. doi: 10.2215/CJN.17621120. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33563658; PMCID: PMC8455044
- 9**
FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections (fda.gov). 2022. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sgl2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious>.

DRESS: una reazione di ipersensibilità da medicamento grave

Tugce Akyüz, Thomas Stammschulte

Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic, Berna, Svizzera

Introduzione

La DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), nota anche come DIHS (Drug Induced Hypersensitivity Syndrome), è una reazione di ipersensibilità da medicamento grave, caratterizzata dal coinvolgimento di organi interni (1). Una diagnosi precoce è importante per prevenire possibili complicanze.

Si presume che l'incidenza di DRESS sia compresa tra 1 su 1000 e 1 su 10 000 esposizioni a medicinali (2). Tuttavia, non vi sono cifre certe sull'incidenza effettiva, anche perché probabilmente la DRESS è spesso sotto-diagnosticata (1). La mortalità riportata, da attribuire soprattutto alle epatiti fulminanti e alle necrosi epatiche, è compresa tra il 3,8 e il 10 % (1).

Il quadro clinico tipico di una DRESS non è facile da descrivere, in quanto i sintomi possono essere molto vari. Il tempo di latenza tra l'assunzione o l'uso del medicamento sospetto e la comparsa di una DRESS è nella maggior parte dei casi compreso tra 2 e 6 settimane (1). Di solito la DRESS esordisce con sintomi prodromici come febbre, prurito e linfonodi ingrossati (2). Seguono reazioni cutanee (di solito morbilliformi), edema della faccia e coinvolgimento di organi interni (p. es. fegato, reni, polmoni). Nei pazienti con DRESS possono essere contemporaneamente rilevate anomalie di laboratorio come leucocitosi, linfociti atipici, eosinofilia e alterazioni dei parametri epatici e renali (1).

La fisiopatologia non è stata ancora completamente chiarita. Tuttavia, si è osservato che la DRESS insorge con maggior probabilità in persone geneticamente predisposte, con determinati alleli HLA (human leukocyte antigen). È anche noto che una reazione immunitaria contro il medicamento responsabile può portare alla

riattivazione di infezioni virali (p. es. herpesvirus umano 6, HHV 6), con reazioni infiammatorie mediate dai linfociti T, e a danni tissutali (1–2).

A causa della moltitudine di sintomi, diagnosticare la DRESS può risultare complicato. Non di rado si pongono diagnosi errate, perché i sintomi possono essere simili a quelli di una malattia infettiva (3). La diagnosi è resa particolarmente difficile dalle diverse manifestazioni cutanee. La distinzione da altre reazioni di ipersensibilità gravi non è pertanto sempre netta nello studio medico. Un punteggio di convalida basato sui criteri RegiSCAR può facilitare una diagnosi corretta. In questo punteggio sono inclusi sia i reperti clinici sia i risultati degli esami di laboratorio (4).

Un altro motivo del ritardo nella diagnosi è il lungo periodo di latenza. Ne consegue che il medicamento responsabile spesso non viene preso tempestivamente in considerazione come agente eziologico e quindi non se ne interrompe subito l'uso. In particolare risulta arduo identificare il medicamento responsabile nei pazienti in polifarmacoterapia. Questo, a sua volta, ritarda l'avvio di un trattamento tempestivo (5), che in genere prevede l'iniziale somministrazione di corticosteroidi sistemici (2, 5).

I gruppi di medicinali che possono scatenare una DRESS sono, per esempio, anticonvulsivanti, antibiotici, antineoplastici e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (cfr. tabella 1). In Svizzera sono presenti sul mercato almeno 100 principi attivi che, secondo le rispettive informazioni svizzere sul medicamento, sono associati a una DRESS (6).

Tabella 1: Principi attivi omologati in Svizzera che, secondo le informazioni svizzere sul medicamento, sono associati a una DRESS (elenco non esaustivo) (6).

Medical product group	Active substance
Anticonvulsants	Carbamazepine, cenobamate, eslicarbazepine, ethosuximide, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, perampanel, phenobarbital, phenytoin, primidone, rufinamide, valproic acid, zonisamide
Antibiotics	Amoxicillin, azithromycin, aztreonam, benzylpenicillin, cefaclor, cefazolin, cefepime, cefpodoxime, ceftaroline, ceftazidime, ceftobiprole, ceftolozane, ceftriaxone, cefuroxime, clarithromycin, clindamycin, daptomycin, doxycycline, ertapenem, flucloxacillin, imipenem, meropenem, minocycline, sodium fusidate, nitrofurantoin, norfloxacin, phenoxymethylpenicillin, piperacillin, sulfamethoxazole-trimethoprim, teicoplanin, vancomycin
Antineoplastics	Apalutamide, alpelisib, atezolizumab, bendamustine, cabozantinib, dabrafenib, idelalisib, imatinib, ipilimumab, lenalidomide, pembrolizumab, pomalidomide, temozolomide, trametinib, tremelimumab, vemurafenib, vismodegib
NSAIDs	Acemetacin, acetylsalicylic acid, carbasalate calcium, celecoxib, dexibuprofen, dexketoprofen, diclofenac, etodolac, etoricoxib, flurbiprofen, ibuprofen, indometacin, ketorolac, lysine acetylsalicylate, mefenamic acid, naproxen, nimesulide, piroxicam, tenoxicam
Proton-pump inhibitors	Dexlansoprazole, esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole
Others	Allopurinol, febuxostat, metamizole

Conclusioni

La DRESS è una reazione di ipersensibilità pericolosa per la vita che può essere scatenata da numerosi medicinali diversi. Una grande varietà di sintomi (febbre, edema della faccia, linfadenopatia, eruzione cutanea e coinvolgimento di organi interni) e un lungo periodo di latenza rendono più difficile una diagnosi tempestiva.

Per prevenire possibili complicanze gravi, nei pazienti che durante una terapia farmacologica sviluppano reazioni cutanee associate a tipiche reazioni sistemiche si dovrebbe includere la DRESS nella diagnosi differenziale.

Notifica di effetti indesiderati

Gli operatori sanitari sono invitati a notificare a Swissmedic gli effetti collaterali gravi e/o finora sconosciuti. Si prega di utilizzare a tale scopo la piattaforma di notifica del sistema di vigilanza elettronico «ELViS».

Riferimenti bibliografici

- 1**
Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Cardona Villa R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ J.* 2023 Apr 8;16(3):100673. doi: 10.1016/j.wa-jou.2022.100673.
- 2**
Cho YT, Yang CW, Chu CY. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System. *Int J Mol Sci.* 2017 Jun 9;18(6):1243. doi: 10.3390/ijms18061243.
- 3**
Bircher, Andreas J., Das medikamentöse Hypersensitivitätssyndrom (DRESS). *Swiss Med Forum*; 2019. Disponibile su: [Das medikamentöse Hypersensitivitätssyndrom \(DRESS\) \(swisshealthweb.ch\)](https://www.swisshealthweb.ch) [ultima consultazione: 27.02.2024].
- 4**
Chen, Y. C., Cho, Y. T., Chang, C. Y., & Chu, C. Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features. *Dermatologica sinica.* 2013 Dec 31(4):196-204. doi: 10.1016/j.dsi.2013.09.006.
- 5**
Alotaibi M. Drug-Induced Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: A Review. *Cureus.* 2023 Mar 2;15(3): e35701. doi: 10.7759/cureus.35701.
- 6**
Sistema di pubblicazione di informazioni sui medicinali (AIPS). Swissmedic Disponibile su: www.swissmedicininfo.ch [ultima consultazione: 01.03.2024].

Regulatory

Aperta la consultazione pubblica riguardante la linea guida ICH E2D(R1) in Svizzera

Linea guida scientifica

Post-Approval Safety Data: Definitions and Standards for Management and Reporting of Individual Case Safety Reports

Valeriu Toma

Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic, Berna, Svizzera

Swissmedic apre la consultazione pubblica della linea guida E2D(R1) dell'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (linee guida ICH), con scadenza per l'invio dei commenti fissata al 22 giugno 2024.

La linea guida ICH E2D è stata pubblicata nel maggio 2003 per stabilire una procedura standardizzata a livello internazionale volta a migliorare la qualità delle informazioni sulla sicurezza dei medicinali post-omologazione e armonizzare il modo di raccoglierle e notificarle. Il documento fornisce una guida sulle definizioni e gli standard per la gestione e la notifica delle informazioni di sicurezza, nonché sulle buone pratiche di gestione dei casi. Dalla sua pubblicazione originale, nuove fonti di informazioni di sicurezza post-omologazione sono emerse o vengono utilizzate più di frequente (p. es. piattaforme digitali, programmi di ricerche di mercato, programmi di supporto ai pazienti), con caratteristiche e contributi diversi alla qualità dei dati di sicurezza ricevuti.

La versione rivista della linea guida (ICH E2D[R1]) rilasciata per la consultazione pubblica fornisce aggiornamenti su definizioni, standard e disposizioni di regolamentazione per la gestione e la notifica delle informazioni sulla sicurezza dei medicinali post-omologazione, con l'obiettivo di supportare un'adeguata sorveglianza della sicurezza dei medicinali in base alle pratiche e

alle esigenze attuali. La consultazione pubblica riguardante la E2D(R1) Step 2 è supportata da una nota esplicativa che spiega in dettaglio gli aggiornamenti proposti al formato di notifica E2B(R3) dell'ICH per gli ICSR, con l'obiettivo di classificare meglio i casi provenienti da varie fonti di dati.

Gli stakeholder in Svizzera hanno tempo fino al 22 giugno 2024 per commentare la bozza della linea guida E2D(R1). I commenti possono essere inviati all'indirizzo networking@swissmedic.ch utilizzando il modulo di feedback predefinito dall'ICH. Gli stakeholder riceveranno una conferma di ricezione, ma nessun feedback in merito ai singoli commenti. Al termine della fase di consultazione pubblica, i commenti pervenuti saranno discussi nei gruppi di lavoro dell'ICH responsabili ed eventualmente presi in considerazione.

I link alla linea guida e al modulo di risposta sono disponibili al seguente indirizzo:

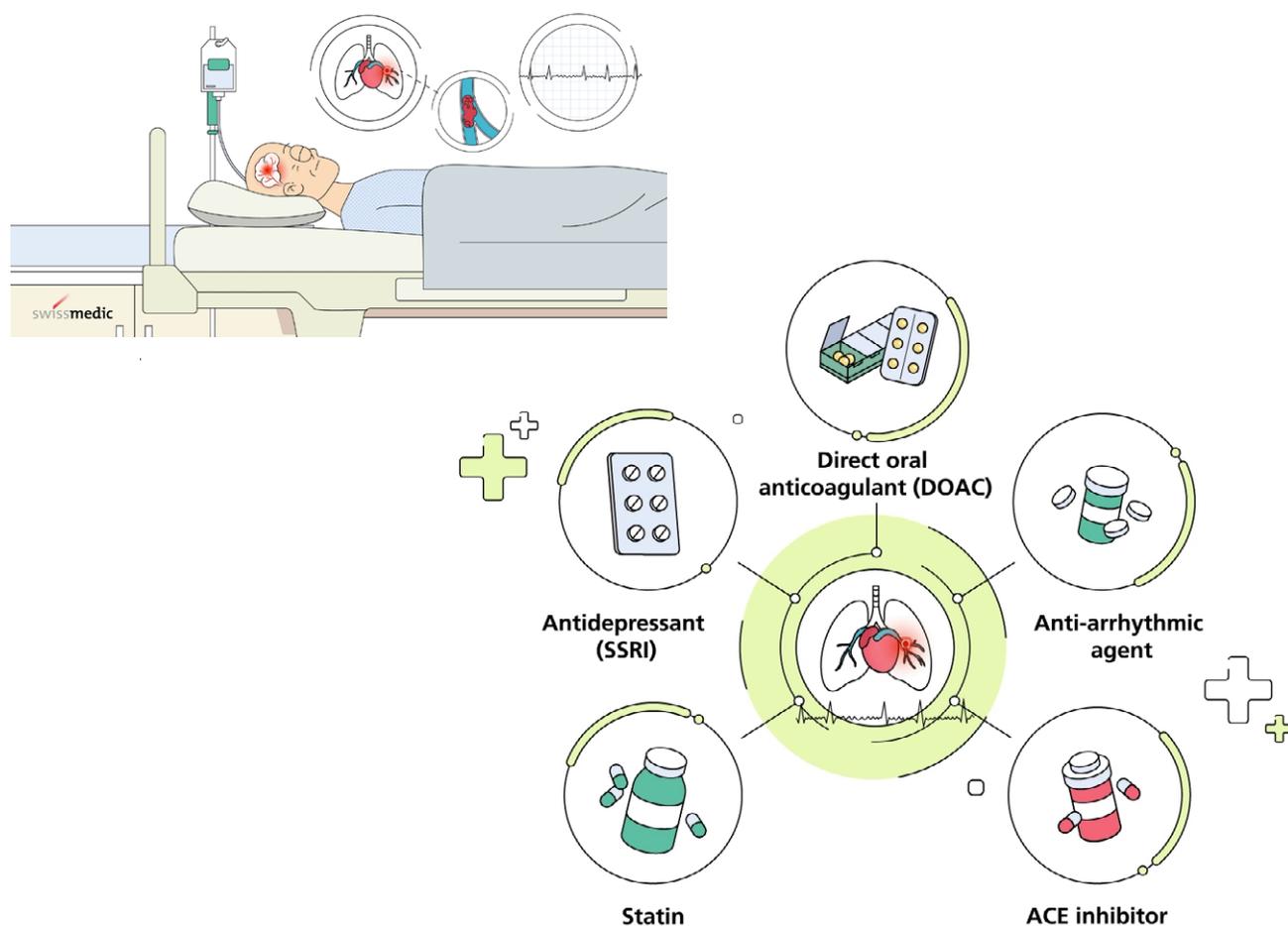
[International Council for Harmonisation \(ICH\)](#)

Informazioni sul sito web di Swissmedic

Notifiche di effetti indesiderati di medicinali – Video esplicativo per operatori sanitari

Le notifiche da parte di operatori sanitari riguardanti casi sospetti di effetti indesiderati di medicinali sono ancora una delle fonti di informazione più importanti nel campo della sicurezza dei medicinali. Queste notifiche contribuiscono in modo decisivo a ottenere indicazioni su rischi di medicinali finora sconosciuti o non sufficientemente descritti. A causa dell'importanza delle notifiche per la sicurezza delle/dei pazienti, gli operatori sanitari in Svizzera hanno l'obbligo legale di notificare a Swissmedic gli effetti indesiderati dei medicinali (EI) gravi o fino ad allora non conosciuti.

Il nostro nuovo [video esplicativo](#) della durata di 4 minuti mostra, sulla base di un esempio concreto, perché le notifiche degli operatori sanitari sono così importanti. Inoltre, apprenderete come procedere concretamente in caso di notifica e come viene utilizzata in seguito la notifica.



Farmacovigilanza al centro dell'attenzione

Imparare dalle notifiche di effetti collaterali –
casi dalla farmacovigilanza

28.05.2024

Daptomicina e
polmonite eosinofila



29.09.2023

Preparati di ferro parenterali e
ipofosfatemia



03.05.2024

Interazioni farmacologiche di Paxlovid
(nirmatrelvir/ritonavir) con alcuni
immunosoppressori



11.08.2023

Tizanidina e interazioni clinicamente
rilevanti



22.04.2024

Rischio di errori di dosaggio con
medicamenti contenenti metotressato



07.07.2023

Betaseptic e ustioni



19.02.2024

Encefalite/meningoencefalite dopo
la vaccinazione contro la meningo-
encefalite primaverile-estiva (FSME)



01.06.2023

Contraccettivi ormonali combinati
(COC) ed eventi tromboembolici



22.12.2023

Contraccettivi orali e depressione



09.05.2023

Metamizolo e agranulocitosi



17.11.2023

Episodio ipotonico-iporesponsivo e
vaccinazioni dell'immunizzazione di
base nei bambini piccoli



11.04.2023

Loperamide e sovradosaggio
intenzionale



Maggiori informazioni sul nostro sito web:
www.swissmedic.ch/pv-in-the-spotlight-it

Healthcare Professional Communication

23.05.2024

DHPC – Entocort CIR (budesonidum)

Erreur de posologie, dans le texte français de l'information destinée aux patients, concernant la dose recommandée pour le maintien de la rémission de la maladie de Crohn

08.05.2024

HPC – Mydocalm (Tolperisone)

Tolperisone: limitazione dell'indicazione e rischio di reazioni da ipersensibilità

30.04.2024

HPC – Medicamenti contenenti pseudoefedrina

Pseudoefedrina: possibile rischio di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) e sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile (RCVS)

24.04.2024

DHPC – Etoposide Sandoz® concentrato per soluzione per infusione con filtri in linea

Comunicazione importante sulla sicurezza: Rischio di reazioni di ipersensibilità correlate all'infusione con la somministrazione di Etoposide Sandoz® concentrato per soluzione per infusione con filtri in linea

03.04.2024

HPC – Oppioidi (alfentanil, buprenorfina, codeina, diamorfina, diidrocodeina, fentanil, idrocodone, idromorfone, levometadone, metadone, morfina, nalbufina, ossicodone, petidina, remifentanil, sufentanil, tapentadolo, tramadolo)

«Boxed Warning»

19.03.2024

DHPC – Topiramato (Topamax®, Topiramat-Mepha Teva, Topiramat Sandoz®, Topiramat Spirig HC®)

Aggiornamento dell'informazione sul medicamento relativamente all'uso di topiramato durante la gravidanza e l'allattamento e all'implementazione di un programma di prevenzione della gravidanza

18.03.2024

DHPC – Valproato (Depakine®, Depakine Chrono®, Valproate Chrono Sanofi®, Valproat Chrono Desitin®, Orfiril® long, Orfiril®, Valproat Sandoz®, Convulex®)

Rischio potenziale per i bambini nati da padri trattati con valproato

31.01.2024

DHPC – Ultracain® D-S forte (articaini hydrochloridum /adrenalinum)

Aggiornamento dell'informazioni sul medicamento

08.01.2024

DHPC – Simulect (basiliximabum)

Update – Information importante concernant Simulect préparation injectable à 10 mg et 20 mg

05.01.2024

DHPC – Comilorid-Mepha® / Comilorid-Mepha® mite (amiloridi hydrochloridum anhydricum)

Informations relatives à la sécurité du produit Comilorid-Mepha® 5 mg/50 mg comprimés, Comilorid-Mepha® mite 2,5 mg/25 mg comprimés

22.12.2023

DHPC – Mifegyne (mifepristonum)

Informazioni relative alla sicurezza del prodotto Mifegyne, compresse 200 mg e Mifegyne, compresse 600 mg

22.12.2023

DHPC – Ultiva (remifentanilum)

Precauzioni raccomandate per l'uso di Ultiva

22.12.2023

DHPC – Hycamtin (topotecanum)

Informazioni importanti sulla sicurezza relative all'uso di Hycamtin sostanza secca

22.12.2023

DHPC – Benlysta (belimumabum) / Zovirax (aciclovirum) / Xevudy (sotrovimabum)

Informazioni sulla sicurezza

Comunicazioni di carattere generale

17.05.2024

Regulatory & Beyond 2024

Save the Date (26 novembre 2024)

17.05.2024

Pubblicazione sulla valutazione dei rischi delle impurezze nitrosamminiche con la partecipazione di Swissmedic

Articolo scientifico pubblicato sullo sviluppo e l'applicazione del «Carcinogenic Potency Categorization Approach» (CPCA)

15.04.2024

Aggiornamento: Palloncini rivestiti con paclitaxel o stent a rilascio di paclitaxel

Potenziale legame con l'aumento della mortalità non confermato

26.03.2024

Swissmedic mette in guardia contro il medicamento illegale «Lemon Bottle» soluzione lipolitica

La soluzione lipolitica «Lemon Bottle» non è commerciabile in Svizzera e non può essere venduta né utilizzata

25.03.2024

Ingresso in Svizzera con medicinali

Le regole variano in base alle categorie

18.03.2024

Omologazioni e sicurezza dei medicinali veterinari 2023

Panoramica annuale

06.03.2024

Tisana al finocchio per donne in gravidanza, lattanti e bambini sotto i 4 anni

Raccomandazione provvisoria di Swissmedic

04.03.2024

Nuove omologazioni di medicinali complementari e fitoterapeutici

Il rapporto della divisione MCF fornisce una panoramica dei nuovi medicinali omologati nel 2023

04.03.2024

Aperta la Public Consultation della linea guida ICH E2D(R1) in Svizzera

Post-Approval Safety Data: Definitions and Standards for Management and Reporting of Individual Case Safety Reports

21.02.2024

Rapporto annuale 2022

Valutazione delle notifiche di emovigilanza 2022

12.02.2024

Omologazioni di medicinali per uso umano con nuovo principio attivo ed estensioni delle indicazioni 2023

41 medicinali per uso umano con nuovi principi attivi omologati

08.02.2024

Medicamenti importati illegalmente: per più di due terzi si tratta di stimolanti per l'erezione

Il numero di medicinali importati illegalmente è rimasto costante

01.02.2024

Preavviso facoltativo di domande con nuova sostanza attiva per medicinali per uso umano

Il preavviso di domande di nuova registrazione con nuova sostanza attiva consente a Swissmedic di pianificare tempestivamente le risorse e favorisce un'elaborazione efficiente delle domande

30.01.2024

Requisiti aggiornati per la gestione di possibili impurezze nitrosamminiche nei medicinali

Misure di valutazione dei rischi per Nitrosamine
Drug Substance-Related Impurities (NDSRI) precisate

15.01.2024

Modifica della guida complementare Omologazione di medicinali per uso umano con principio attivo noto

I medicinali con una struttura complessa ed eterogenea del principio attivo chimico noto possono essere considerati medicinali con principio attivo noto (BWS, con o senza innovazione)

15.01.2024

Adattamento della guida complementare Omologazione temporanea per medicinali per uso umano

Precisazione del termine «medicamento equivalente» e indicazione del momento in cui vengono valutati i criteri per l'omologazione temporanea

15.01.2024

Adattamento della guida complementare Procedura di omologazione accelerata

Ottimizzazione della procedura di richiesta per lo svolgimento di una procedura di omologazione accelerata (POA)

15.01.2024

Adattamento della guida complementare Omologazione di medicinali per uso umano ai sensi dell'art. 13 LATer

La guida complementare sull'omologazione dei medicinali per uso umano LATer e il formulario Domande ai sensi dell'art. 13 LATer informazioni sono stati rielaborati

15.01.2024

Adattamento della guida complementare Omologazione ai sensi dell'art. 14 cpv. 1 lett. abis-quater LATer

Spiegazioni relative alla classificazione nella categoria di dispensazione e precisazione dei requisiti per la documentazione della domanda per le omologazioni ai sensi dell'art. 14 cpv. 1 lett. abis-quater LATer

10.01.2024

Swissmedic riceve due ottime valutazioni dal CDF

Secondo il CDF, Swissmedic è efficiente, competitiva e funzionale

03.01.2024

Nuova struttura organizzativa con il settore interno Sorveglianza Dispositivi medici – Eveline Trachsel viene nominata responsabile del settore Omologazione e vigilanza Medicamenti

Swissmedic traccia la rotta per il futuro

01.01.2024

Nuova guida complementare Importazione di un medicamento per uso umano ai sensi dell'art. 14 cpv. 2 e 3 LATer (importazione parallela)

Semplificazione dell'importazione parallela di medicinali per uso umano già omologati in Svizzera

28.12.2023

Swissmedic omologa Beyfortus per la profilassi dell'RSV per neonati, lattanti e bambini piccoli

Comunicato stampa

13.12.2023

Da Access una nuova procedura di condivisione del lavoro per le domande prioritarie

Il Promise Pilot Pathway

07.12.2023

Nuova guida complementare Segnali TAM

La nuova guida complementare e il modulo per la presentazione di segnali relativi ai medicinali veterinari sono ora disponibili

Abbonarsi alla newsletter

Abbonatevi a Swissmedic Vigilance-News e registratevi alla newsletter Sicurezza dei medicinali!

Riceverete costantemente per e-mail nuove informazioni in materia di farmacovigilanza (Healthcare Professional Communication) e controllo del mercato (richiami di lotti, Out-of-Stock): www.swissmedic.ch/newsletter

Conoscete il magazine «Visible» di Swissmedic?

«Visible» viene pubblicato due volte all'anno e affronta temi relativi alle molteplici attività di Swissmedic. Abbonatevi ora gratuitamente!

www.swissmedic.ch/chi-siamo-pubblicazioni-visible



Scansionate il codice QR
e connettetevi con
Swissmedic sui social media!



Schweizerisches Heilmittelinstitut
Institut suisse des produits thérapeutiques
Istituto svizzero per gli agenti terapeutici
Swiss Agency for Therapeutic Products

Swissmedic, Istituto svizzero per gli agenti terapeutici
Divisione Sicurezza dei medicinali
Hallerstrasse 7
3012 Berna
Svizzera
www.swissmedic.ch